

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2003 年 11 月 6 日 (06.11.2003)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 03/091216 A1

(51) 国際特許分類: C07D 211/26, 401/04, 401/12, A61K 31/451, 31/4545, 31/454, A61P 3/06, 9/10, 43/00

(74) 代理人: 五十部 稔 (ISOBE, Yutaka); 〒554-0022 大阪府大阪市此花区春日出中3丁目1-9 8 住友製薬株式会社 知的財産部内 Osaka (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP03/05124

(22) 国際出願日: 2003 年 4 月 22 日 (22.04.2003)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願2002-124311 2002 年 4 月 25 日 (25.04.2002) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 住友製薬株式会社 (SUMITOMO PHARMACEUTICALS CO., LTD.) [JP/JP]; 〒541-8510 大阪府大阪市中央区道修町2丁目2-8 Osaka (JP).

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 坂 仁志 (BAN, Hitoshi) [JP/JP]; 〒662-0837 兵庫県西宮市広田町9-4 7-3 0 1 Hyogo (JP). 村岡 正実 (MURAOKA, Masami) [JP/JP]; 〒565-0811 大阪府吹田市千里丘上 36-3-205 Osaka (JP).

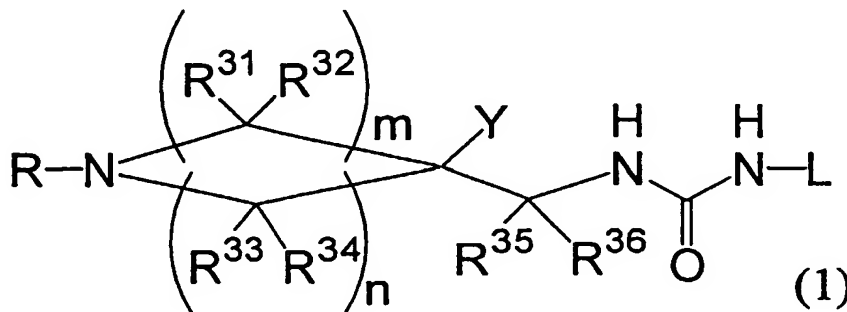
添付公開書類:

— 国際調査報告書

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: NOVEL PIPERIDINE DERIVATIVE

(54) 発明の名称: 新規ピペリジン誘導体

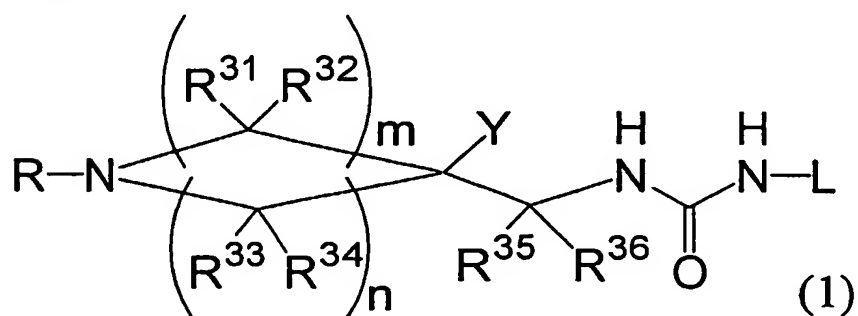


(57) Abstract: A compound represented by the formula (1): (1) (wherein m and n each is an integer of 0 to 4, provided that m+n=4; L represents cycloalkyl, substituted cycloalkyl, an aromatic group, or a substituted aromatic group; Y represents aryl or substituted aryl; R represents hydrogen, alkyl, etc.; and R³¹, R³², R³³, R³⁴, R³⁵, and R³⁶ are the same or different, and when two or more of these are present, then they each independently represents hydrogen, alkyl, etc.), a prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt of either. They have ACAT inhibitory activity and are useful as a therapeutic agent for hyperlipemia, arteriosclerosis, etc.

[続葉有]

(57) 要約:

式 (1) :



〔式中、mおよびnはそれぞれ0～4の整数を表し、m+n=4である。〕

Lはシクロアルキル基、置換シクロアルキル基、芳香族基、または置換芳香族基を、Yはアリール基または置換アリール基を、Rは、水素原子、アルキル基等を、R³¹、R³²、R³³、R³⁴、R³⁵、およびR³⁶は、同一または異なって、複数ある場合にはそれぞれ独立して、水素原子、アルキル基等を表す。〕で表される化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの薬学的に許容される塩は、ACAT阻害活性を有し、高脂血症や動脈硬化等の治療剤として有用である。

明細書

新規ピペリジン誘導体

技術分野

- 5 本発明は、アシルーC o A : コレステロールアシルトランスフェラーゼ (A C A T) 阻害作用を有し、高脂血症治療薬および動脈硬化治療薬として有用な化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの薬学的に許容される塩及びそれらの用途に関する。

10 背景技術

- 先進国における死因の上位を占める脳卒中等の脳血管障害、心筋梗塞などは、いずれも動脈硬化を基礎疾患として発症する。疫学調査の結果から、高コレステロール血症が動脈硬化の危険因子の一つであることが指摘され、同疾患の予防・治療には、現在主に血中コレステロールを低下させる抗高脂血症薬が用いられているが、
- 15 効果の点で決定的なものはない。近年、動脈硬化症の病巣においてマクロファージ由来の細胞がコレステロールエステルを脂肪滴として細胞内に蓄積し、泡沫化していることが観察され、病変の進展に深くかかわっていることが明らかとなって来た (Arteriosclerosis 10, 164~177, 1990)。また、動脈硬化病変部位の血管壁のA C A T活性が高くなっており、血管壁にコレステロールエステルが蓄積していること
- 20 が報告されている (Biochem. Biophys. Acta 617, 458-471, 1980)。従って、コレステロールのエステル化酵素であるA C A Tの阻害剤は、マクロファージの泡沫化を抑制し、病変部位でのコレステロールエステルの蓄積を抑制することにより、動脈硬化病変の形成あるいは進展を抑制することができる。

- 一方、食物中のコレステロールは腸上皮細胞において遊離の型で吸収された後、
- 25 A C A Tによりエステル化されカイロミクロンの形で血液中に放出される。従って、A C A Tの阻害剤は、食物中コレステロールの腸管吸収を抑制し、さらに腸管へ放出されたコレステロールの再吸収をも抑制し、血中コレステロールを低下させる (J. Lipid. Research, 34, 279-294, 1993)。

公開特許公報平成2年第6456号、公開特許公報平成2年第6457号、およびE P 029 3880は、ACAT阻害活性のあるフェニルウレア誘導体を開示しているが、いずれも本発明化合物とはその化学構造を異にする。

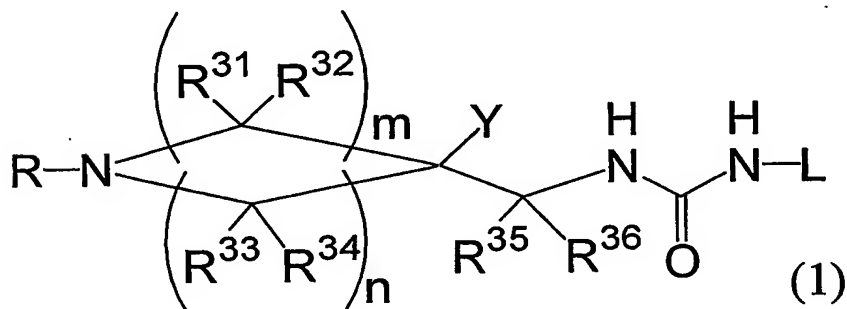
5 発明の開示

本発明の課題は、ACAT阻害活性を有し、高脂血症や動脈硬化等の治療薬として有用な化合物を提供することにある。

10 本発明者らは上記課題を解決すべく鋭意検討を重ね、ピペリジン誘導体である下記式(1)で表される化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの薬学的に許容される塩が強力なACAT阻害作用を有していることを見出し、本発明を完成するに至った。本発明の化合物は、上記に開示されている公知の化合物とは構造を異にする新規化合物である。

即ち、本発明は以下のものに関する。

15 [1] 式(1)：



[式中、mおよびnはそれぞれ0～4の整数を表し、 $m+n=4$ である。

Lはシクロアルキル基、置換シクロアルキル基、芳香族基、または置換芳香族基を表す。

20 Yはアリール基または置換アリール基を表す。

Rは、水素原子、アルキル基、置換アルキル基、アルケニル基、置換アルケニル基、アルキニル基、置換アルキニル基、シクロアルキル基、置換シクロアルキル基、芳香族基、置換芳香族基、または式： $-C(=O)R^2$ (R^2 は、アルキル基、

置換アルキル基、アルケニル基、置換アルケニル基、アルキニル基、置換アルキニル基、シクロアルキル基、置換シクロアルキル基、芳香族基、または置換芳香族基を表す。) で表される基を表す。

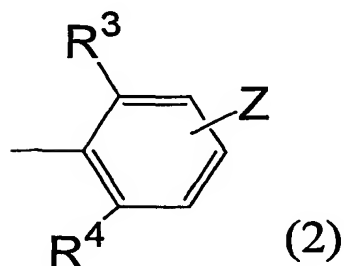
5 R^{31} 、 R^{32} 、 R^{33} 、および R^{34} は、同一または異なって、複数ある場合にはそれぞれ独立して、水素原子、アルキル基、置換アルキル基、水酸基、アルコキシ基、アラルキルオキシ基を表すか、 R^{31} と R^{32} 、または R^{33} と R^{34} のいずれかまたは両方が一緒になってオキシ基を表す。

10 R^{35} および R^{36} は、同一または異なって、複数ある場合にはそれぞれ独立して、水素原子、アルキル基、または置換アルキル基を表すか、 R^{35} と R^{36} が一緒になってオキシ基を表す。] で表される化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの薬学的に許容される塩。

[2] Yがフェニル基または置換フェニル基である、[1] 記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの薬学的に許容される塩。

15 [3] Lが置換フェニル基である、[2] 記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの薬学的に許容される塩。

[4] Lが式(2) :



[式中、 R^3 および R^4 はそれぞれ独立して置換もしくは無置換の低級アルキル基を表す。

20 Zは水素原子、水酸基、低級アルキルスルホンアミド基、低級アルコキシカルボニルアミノ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、またはジ低級アルキルアミノ基を表す。]

で表される基である、[3] 記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの薬学的に許容される塩。

〔5〕 Rが芳香族基または置換芳香族基である、〔4〕記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの薬学的に許容される塩。

〔6〕 Rが置換フェニル基である、〔5〕記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの薬学的に許容される塩。

- 5 〔7〕 Yが置換されたフェニル基または置換されたピリジル基であって、該フェニル基またはピリジル基の置換基が、1または複数、同一または異なって、水酸基または式： $-O-E-A$ （式中、Oは酸素原子を表し、Eは不飽和結合を含んでもよい炭素原子数1～8の2価の炭化水素基を表し、Aは、水素原子、水酸基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、
10 ハロゲン原子、シアノ基、トリフルオロメチル基、アラルキルオキシ基、アリールオキシ基、低級アルコキシ基、低級アルカノイルオキシ基、低級アルキルチオ基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基、アルキル置換もしくは無置換のベンゼンスルホニルオキシ基、低級アルカノイルアミノ基、低級アルコキシカルボニルアミノ基、低級アルキルスルホンアミド基、フタルイミド基、シクロ
15 アルキル基、アリール基、置換アリール基、ヘテロアリール基、置換ヘテロアリール基を表すか、または式： $-NR^6R^7$ （ R^6 および R^7 は互いに独立して、水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基置換低級アルキル基、シクロアルキル基、低級アルコキシカルボニル基、ヘテロアリールメチル基、もしくはアラルキル基を表すか、または R^6 および R^7 が互いに結合して、それらが結合する窒素原子と
20 ともに、環中にさらに $-NR^8-$ （ R^8 は水素原子、低級アルキル基、フェニル基、低級アルコキシカルボニル基、またはベンジル基を表す。）を1個、または酸素原子1個を含んでもよい、環を構成する炭素原子数が3から8個の飽和環状アミノ基を表す。）式： $-C(=O)NR^6R^7$ （ R^6 および R^7 は前記と同じ意味を表す。）式： $-NHC(=O)R^9$ （ R^9 はアルキル基、置換アルキル基、
25 シクロアルキル基、または置換シクロアルキル基を表す。）で表される基を表す。）で表される基である、〔6〕記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの薬学的に許容される塩。

〔8〕 Y上の式： $-O-E-A$ で表される置換基の少なくとも一つに於いて、

Eが炭素原子数1～4のアルキレン基である、〔7〕記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの薬学的に許容される塩。

〔9〕 Y上の式： $-O-E-A$ で表される置換基の少なくとも一つに於いて、Aが水素原子もしくは水酸基である、〔8〕記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの薬学的に許容される塩。

〔10〕 Zが水素原子もしくはアミノ基である、〔9〕記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの薬学的に許容される塩。

〔11〕 R^3 および R^4 がそれぞれ独立して無置換の低級アルキル基である、〔10〕記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの薬学的に許容される塩。

〔12〕 Rが置換されたフェニル基または置換されたピリジル基であって、該フェニル基またはピリジル基の置換基が、1または複数、同一または異なって、水酸基または式： $-O-E-A$ （式中、Oは酸素原子を表し、Eは不飽和結合を含んでもよい炭素原子数1～8の2価の炭化水素基を表し、Aは、水素原子、水酸基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、ハロゲン原子、シアノ基、トリフルオロメチル基、アラルキルオキシ基、アリーロキシ基、低級アルコキシ基、低級アルカノイルオキシ基、低級アルキルチオ基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基、アルキル置換もしくは無置換のベンゼンスルホニルオキシ基、低級アルカノイルアミノ基、低級アルコキシカルボニルアミノ基、低級アルキルスルホンアミド基、フタルイミド基、シクロアルキル基、アリール基、置換アリール基、ヘテロアリール基、置換ヘテロアリール基、または式： $-NR^6R^7$ （ R^6 および R^7 は互いに独立して、水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基置換低級アルキル基、シクロアルキル基、低級アルコキシカルボニル基、ヘテロアリールメチル基、もしくはアラルキル基を表すか、または R^6 および R^7 が互いに結合して、それらが結合する窒素原子とともに、環中にさらに $-NR^8-$ （ R^8 は水素原子、低級アルキル基、フェニル基、低級アルコキシカルボニル基、またはベンジル基を表す。）を1個、または酸素原子1個を含んでもよい、環を構成する炭素原子数が3から8個の飽和環状アミノ基を表

す。) もしくは式: $-C(=O)NR^6R^7$ (R^6 および R^7 は前記と同じ意味を表す。) で表される基を表す。) で表される基である、[11] 記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの薬学的に許容される塩。

[13] R上の式: $-O-E-A$ で表される置換基の少なくとも一つに於いて、Eが炭素原子数1~4のアルキレン基である、[12] 記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの薬学的に許容される塩。

[14] R上の式: $-O-E-A$ で表される置換基の少なくとも一つに於いて、Aが水素原子、水酸基、低級アルコキシ基、低級アルカノイルオキシ基、低級アルカノイルアミノ基、低級アルコキシカルボニルアミノ基、または式: $-NR^6R^7$ もしくは式: $-C(=O)NR^6R^7$ で表される基である、[13] 記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの薬学的に許容される塩。

[15] R上の式: $-O-E-A$ で表される置換基の少なくとも一つに於いて、Aが水素原子、水酸基、低級アルコキシ基、または式: $-NR^6R^7$ (R^6 および R^7 はそれぞれ独立して水素原子もしくは低級アルキル基を表す) で表される基である、[14] 記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの薬学的に許容される塩。

[16] R^3 および R^4 がイソプロピル基である、[15] 記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの薬学的に許容される塩。

[17] mが2であり、nが2であり、 R^{31} 、 R^{32} 、 R^{33} 、 R^{34} 、 R^{35} 、および R^{36} が全て水素原子である、[1] から [16] のいずれかに記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの薬学的に許容される塩。

[18] [1] から [17] のいずれかに記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの薬学的に許容される塩を有効成分として含有する医薬。

[18] [1] から [17] のいずれかに記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの薬学的に許容される塩を有効成分として含有するアシルCoA: コレステロールアシルトランスフェラーゼ (ACAT) 阻害剤。

[20] [1] から [17] のいずれかに記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの薬学的に許容される塩を有効成分として含有する高脂血症また

は動脈硬化治療剤。

〔21〕 治療を必要とする患者に、〔1〕から〔17〕のいずれかに記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの薬学的に許容される塩の有効量を投与することからなる、高脂血症または動脈硬化の治療方法。

- 5 〔22〕 〔1〕から〔17〕のいずれかに記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの薬学的に許容される塩の、高脂血症または動脈硬化治療剤の製造のための使用。

発明を実施するための最良の形態

- 10 本発明における各種の基を詳細に説明すると次の通りである。なお、特に指示した場合を除き、各々の基の説明はその基が他の基の一部分である場合にも該当する。

アルキル基または置換アルキル基のアルキル基部分としては、例えば直鎖または分枝した炭素原子数1～15個のアルキル基が挙げられ、具体的には例えばメチル、エチル、プロピル、2-プロピル、ブチル、2-ブチル、2-メチルプロピル、1, 1-ジメチルエチル、ペンチル、3-ペンチル、3-メチルブチル、ヘキシル、3-ヘキシル、4-メチルペンチル、4-ヘブチル、オクチル、4-オクチル、デシル等が挙げられる。好ましくは直鎖または分枝した炭素原子数1～6個のアルキル基が挙げられる。

- 20 アルケニル基、または置換アルケニル基のアルケニル基部分としては、例えば直鎖または分枝した炭素原子数2～15個のアルケニル基が挙げられ、具体的には例えばビニル、アリル、2-プロペニル、2-メチルー2-プロペニル、2-ブテニル、3-ブテニル、3-メチルー2-ブテニル、4-ペンテニル、3-ヘキセニル、3-エチルー2-ペンテニル、4-エチルー3-ヘキセニル等が挙げられる。

- 25 アルキニル基、または置換アルキニル基のアルキニル基部分としては、例えば直鎖または分枝した炭素原子数3～15個のアルキニル基が挙げられ、具体的には例えば2-プロピニル、3-ブチニル、4-ペンチニル、3-ヘキシニル、5-メチルー2-ヘキシニル、6-メチルー4-ヘブチニル等が挙げられる。

置換アルキル基、置換アルケニル基、置換アルキニル基の置換基は一個または同一もしくは異なって複数個あってもよく、置換基としては、例えば置換もしくは無置換の芳香族基、置換もしくは無置換のシクロアルキル基、ハロゲン原子、シアノ基、水酸基、低級アルコキシ基、低級アルカノイルオキシ基、アミノ基、モノ低級

5 アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、カルバモイル基、低級アルキルアミノカルボニル基、ジ低級アルキルアミノカルボニル基、低級アルコキシカルボニルアミノ基、カルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルキルチオ基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基、低級アルカノイルアミノ基、低級アルキルスルホンアミド基等が挙げられる。

10 ハロゲン原子としては例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素が挙げられる。好ましいハロゲン原子としてフッ素原子が挙げられる。

シクロアルキル基または置換シクロアルキル基のシクロアルキル基部分としては、例えば炭素原子数3～8個のシクロアルキル基が挙げられ、具体的には例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル

15 、シクロオクチル等が挙げられる。

置換シクロアルキル基の置換基は一個または同一もしくは異なって複数個あってもよく、置換基としては、例えば低級アルキル基、ハロゲン原子、シアノ基、水酸基、低級アルコキシ基、低級アルカノイルオキシ基、アミノ基、モノ低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、カルバモイル基、低級アルキルアミノカルボニル基、ジ低級アルキルアミノカルボニル基、低級アルコキシカルボニルアミノ基

20 、カルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルキルチオ基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基、低級アルカノイルアミノ基、低級アルキルスルホンアミド基等が挙げられる。好ましいハロゲン原子としてフッ素原子が挙げられる。

25 本発明でいう低級とは当該基のアルキル部分が低級アルキル基であることを意味し、そのような低級アルキル基としてはメチル、エチル、プロピル、2-プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル等の炭素原子数が1～6個の低級アルキル基を挙げることができる。低級アルキル基部分の置換基としては、例えばハロゲン原子、シ

アノ基、低級アルコキシ基等が挙げられる。好ましいハロゲン原子としてフッ素原子が挙げられる。

芳香族基としてはアリール基、ヘテロアリール基が挙げられる。

アリール基としては、例えばフェニル基、ナフチル基等の炭素原子数10個以下のアリール基が挙げられる。

ヘテロアリール基としては、例えば窒素原子を1～2個含む5～6員単環式の基、窒素原子を1～2個と酸素原子を1個もしくは硫黄原子を1個含む5～6員単環式の基、酸素原子を1個もしくは硫黄原子を1個含む5員単環式の基、窒素原子1～4個を含み、6員環と5または6員環が縮合した二環式の基等が挙げられ、具体的には、例えば、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、2-チエニル、3-チエニル、3-オキサジアゾリル、1-イミダゾリル、2-イミダゾリル、2-チアゾリル、3-イソチアゾリル、2-オキサゾリル、3-イソオキサゾリル、2-フリル、3-フリル、3-ピロリル、2-キノリル、8-キノリル、2-キナゾリニル、8-プリニル等が挙げられる。

置換芳香族基の置換基としては、一個または同一もしくは異なって複数個あってもよく、例えばハロゲン原子、シアノ基、トリフルオロメチル基、ニトロ基、水酸基、メチレンジオキシ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、水酸基で置換された低級アルコキシ基、一個もしくは複数個のハロゲン原子で置換された低級アルコキシ基、ベンジルオキシ基、低級アルカノイルオキシ基、アミノ基、モノ低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、低級アルコキシカルボニルアミノ基、カルバモイル基、低級アルキルアミノカルボニル基、ジ低級アルキルアミノカルボニル基、カルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルキルチオ基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基、低級アルカノイルアミノ基、低級アルキルスルホンアミド基、式： $-O-E-A$ {式中、Oは酸素原子を表し、Eは不飽和結合を含んでもよい炭素原子数1～8の2価の炭化水素基を表し、Aは、水素原子、水酸基、カルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、ハロゲン原子、シアノ基、ベンジルオキシ基、低級アルコキシ基、低級アルカノイルオキシ基、低級アルキルチオ基、低級アルキルスル

イニル基、低級アルキルスルホニル基、アルキル置換もしくは無置換のベンゼンスルホニルオキシ基、低級アルカノイルアミノ基、低級アルコキシカルボニルアミノ基、低級アルキルスルホンアミド基、フタルイミド基、シクロアルキル基、アリール基、置換アリール基、ヘテロアリール基、置換ヘテロアリール基、または式：
5 $\text{NR}^6 \text{R}^7$ (R^6 および R^7 は互いに独立して、水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基置換低級アルキル基、シクロアルキル基、低級アルコキシカルボニル基、ヘテロアリールメチル基、もしくはアラルキル基を表すか、または R^6 および R^7 が互いに結合して、それらが結合する窒素原子とともに、環中にさらに $-\text{NR}^8-$ (R^8 は水素原子、低級アルキル基、フェニル基、低級アルコキシカルボニル
10 基、またはベンジル基を表す。) を1個、または酸素原子1個を含んでもよい、環を構成する炭素原子数が3から8個の飽和環状アミノ基を表す。) もしくは式： $-\text{C}(=\text{O}) \text{NR}^6 \text{R}^7$ (R^6 および R^7 は前記と同じ意味を表す。) で表される基を表す。) で表される基等が挙げられる。

不飽和結合を含んでいてもよい炭素原子数1～8の2価の炭化水素基としては、
15 例えばメチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、またはヘキサメチレン等のアルキレン基、プロペニレン、ブテニレン等のアルケニレン基、エチニレン、プロピニレン、ブチニレン等のアルキニレン基が挙げられる。これらの基は直鎖であっても分枝していてもよい。

アラルキル基としては、前記アリール基が置換したアルキル基が挙げられる。

20 R^6 および R^7 が互いに結合して、それらが結合する窒素原子とともに、環中にさらに $-\text{NR}^8-$ を1個、または酸素原子1個を含んでもよい、環を構成する炭素原子数が3から8個の飽和環状アミノ基として具体的には、1-ピロリジニル、1-ピペリジノ、1-ピペラジニル、モルホリノ、1-(4-メチル)ピペラジニル等が挙げられる。

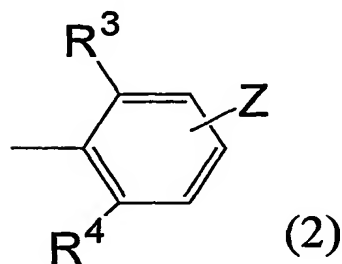
25 アシル基としては、ホルミル基、例えばアセチル、プロパノイルなどの炭素原子数2～6のアルカノイル基、例えばシクロプロパンカルボニル、シクロブタンカルボニル、シクロペンタンカルボニル、シクロヘキサンカルボニルなどの炭素原子数4～7のシクロアルカンカルボニル基、例えばシクロペンテンカルボニル、シクロ

ヘキセンカルボニルなどの炭素原子数 3～6 のシクロアルケンカルボニル基、例えばベンゾイル、トルオイル、ナフトイルなどの炭素原子数 6～10 のアロイル基、例えば 2-ピペリジんカルボニル、3-モルホリンカルボニルなどの窒素原子、酸素原子、硫黄原子から選ばれる複素原子 1～2 個を含む 5 又は 6 員の飽和複素環を有する飽和複素環-カルボニル基、例えばフロイル、テノイル、ニコチノイル、イソニコチノイルなどの窒素原子、酸素原子、硫黄原子から選ばれる複素原子 1～2 個を含む 5 又は 6 員の複素芳香族環を有する複素芳香族アシル基などが挙げられる。

Y における好ましい基としては、例えば、置換フェニル基が挙げられ、更に好ましい基としては、低級アルコキシ基置換フェニル基が挙げられる。

R における好ましい基としては、置換もしくは無置換のフェニル基、ベンジル基、ピリジル基、2, 2, 2-トリフルオロエチル基が挙げられる。更に好ましい基としては置換フェニル基が挙げられる。

L における好ましい基としては、式 (2) :



で表される基が挙げられる。

R³ および R⁴ の好ましい基としては無置換の低級アルキル基が挙げられ、更に好ましい基としてはイソプロピル基が挙げられる。

Z の好ましい基としては、水素原子、水酸基、およびアミノ基が挙げられ、更に好ましい基としてはアミノ基が挙げられる。

「プロドラッグ」としては、生体内で容易に加水分解され、式 (1) で表される化合物を再生するものが挙げられ、例えばカルボキシル基を有する化合物であればカルボキシル基がアルコキシカルボニル基となった化合物、アルキルチオカルボニ

- ル基となった化合物、またはアルキルアミノカルボニル基となった化合物が挙げられる。また、例えばアミノ基を有する化合物であれば、そのアミノ基がアルカノイル基で置換されアルカノイルアミノ基となった化合物、アルコキシカルボニル基により置換されアルコキシカルボニルアミノ基となった化合物、アシロキシメチルアミノ基となった化合物、またはヒドロキシアミンになった化合物が挙げられる。また、例えば水酸基を有する化合物であれば、その水酸基が前記アシル基により置換されてアシロキシ基となった化合物、リン酸エステルとなった化合物、またはアシロキシメチルオキシ基となった化合物が挙げられる。これらのプロドラッグ化に用いる基のアルキル部分としては前記アルキル基が挙げられ、そのアルキル基は置換
- 5 ミノ基となった化合物、またはヒドロキシアミンになった化合物が挙げられる。また、例えば水酸基を有する化合物であれば、その水酸基が前記アシル基により置換されてアシロキシ基となった化合物、リン酸エステルとなった化合物、またはアシロキシメチルオキシ基となった化合物が挙げられる。これらのプロドラッグ化に用いる基のアルキル部分としては前記アルキル基が挙げられ、そのアルキル基は置換
- 10 （例えば炭素原子数 1 ～ 6 のアルコキシ基等により）されていてよい。好ましい例としては、例えばカルボキシル基がアルコキシカルボニル基となった化合物を例にとれば、メトキシカルボニル、メトキシメトキシカルボニル、エトキシメトキシカルボニル、2-メトキシエトキシカルボニル、2-メトキシエトキシメトキシカルボニルまたはピバロイルメトキシカルボニルなどのアルコキシ基により置換され
- 15 た低級（例えば炭素原子数 1 ～ 6）アルコキシカルボニル基が挙げられる。

薬学的に許容される塩としては、酸付加塩が挙げられ、酸付加塩を形成する酸としては、例えば塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硝酸、硫酸などの無機酸または、例えばギ酸、酢酸、シュウ酸、クエン酸、リンゴ酸、酒石酸、フマル酸、マレイン酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸などの有機酸が挙げられる。

- 20 本発明化合物は不斉炭素原子を含み立体異性体が存在するが、本発明化合物には各異性体の混合物や単離されたものを含む。

また、上記の化合物は遊離体、塩、水和物など何れであってもよい。

- 前記式（1）で表される化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの薬学的
- 25 に許容される塩は、非経口的または経口的に投与することができる。すなわち溶液、乳剤、懸濁液等の液剤にしたものを注射剤として投与することができ、必要に応じて緩衝剤、溶解補助剤、等張剤等を添加することもできる。また、坐剤の型で直腸投与することもできる。更に通常用いられる投与形態、例えば錠剤（糖衣錠、フ

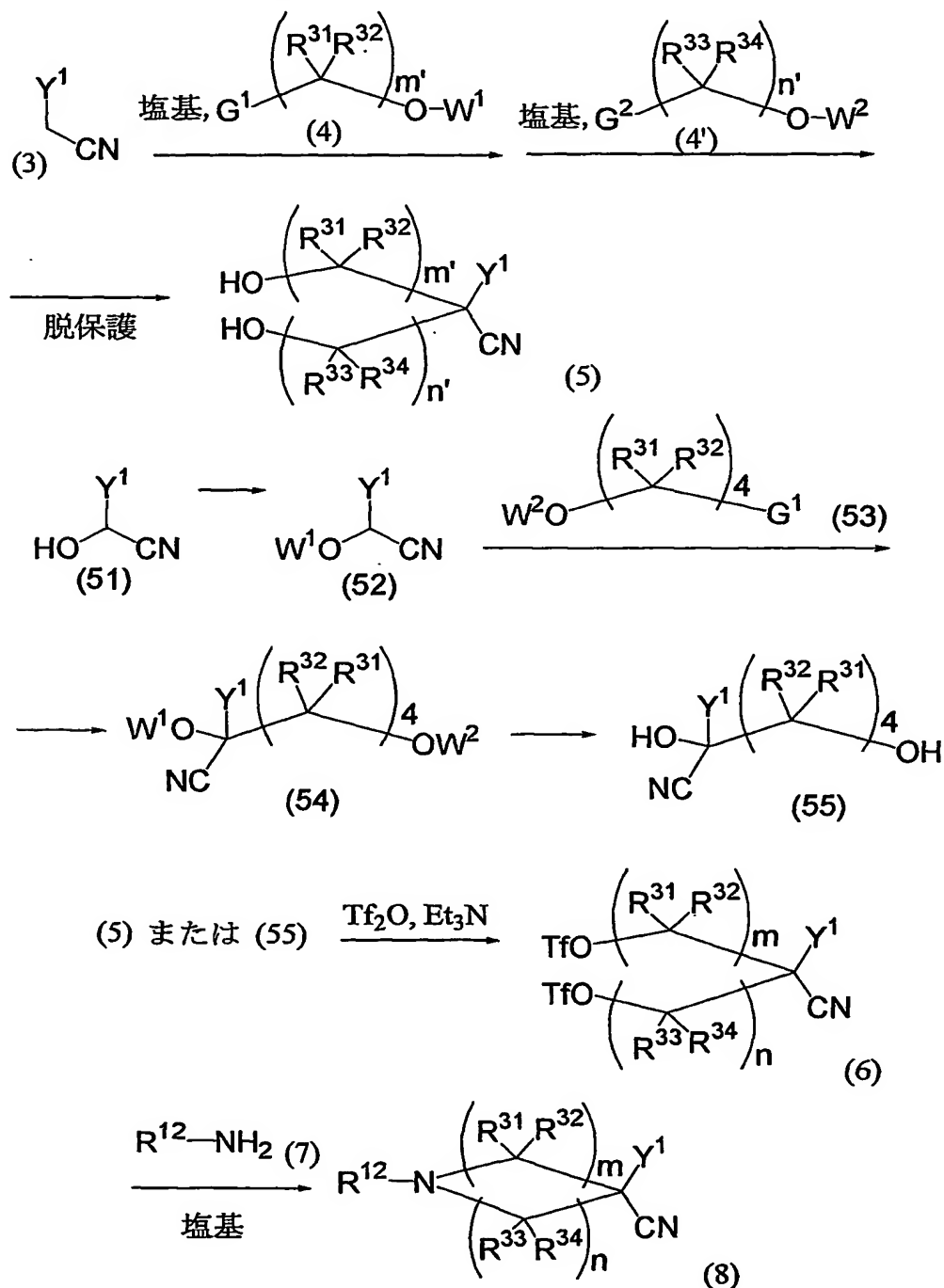
イルムコーティング錠を含む)、散剤、顆粒剤、カプセル剤(ソフトカプセルを含む)、シロップ剤、懸濁液等の型で経口的に投与することができる。このような投与剤型は通常の担体、賦形剤、結合剤、滑沢剤、崩壊剤、安定剤などと有効成分を配合することにより、一般的方法に従って製造することができる。また、必要に応じて、防腐剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤などの添加物を用いることもできる。投与量、投与回数は症状、年齢、体重、投与形態等によって異なるが、注射剤として投与する場合には、通常は成人に対し0.1~100mgを1回または数回(例えば2~4回)に分けて投与することができる。経口投与する場合は、1日0.1~1000mg(好ましくは1~400mg)を1日1回または数回(例えば2~4回)に分けて投与することができる。

本発明化合物は例えば以下の方法で合成できる。なお、以下の各反応に於いて原料化合物が置換基としてアミノ基などの反応性基を有する場合は、以下に具体的に保護基の使用を明示した場合以外でも、これらを必要に応じて保護し、反応終了後または一連の反応を行った後に脱保護することにより好適に反応を実施できる。保護および脱保護の方法としては、文献(例えばPROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC SYNTHESIS, 3rd ed., JOHN WILEY & SONS, INC.: New York (1999))に記載されている方法で行うことができる。

(A) 1位に R^{12} で表されるアルキル基等が置換したピペリジンカルボニトリルである式(8)で表される化合物は、例えば以下のようにして合成することができる。ここで、 R^{12} はアルキル基、置換アルキル基、アルケニル基、置換アルケニル基、アルキニル基、置換アルキニル基、シクロアルキル基、置換シクロアルキル基、芳香族基、または置換芳香族基を表す。

置換アルキル基、置換アルケニル基、置換アルキニル基の置換基としては、例えば置換もしくは無置換の芳香族基、置換もしくは無置換のシクロアルキル基、フッ素原子、トリフルオロメチル基、低級アルコキシ基、ジ低級アルキルアミノ基等が挙げられる。置換シクロアルキルの置換基としては、例えば低級アルキル基、フッ

素原子、トリフルオロメチル基、低級アルコキシ基、ジ低級アルキルアミノ基等が挙げられる。置換芳香族基の置換基としては例えばフッ素原子、トリフルオロメチル基、メチレンジオキシ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、一個もしくは複数のフッ素原子で置換された低級アルコキシ基、ベンジルオキシ基、ジ低級アルキルアミノ基等が挙げられる。



(式中、 Y^1 はアリール基または置換アリール基を表し、置換基としては例えばフッ素原子、トリフルオロメチル基、メチレンジオキシ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、一個もしくは複数個のフッ素原子で置換された低級アルコキシ基、ベンジルオキシ基、ジ低級アルキルアミノ基等が挙げられる。 G^1 および G^2 は脱離基を表す。 W^1 および W^2 は水酸基の保護基を表す。 Tf はトリフルオロメタンスルホニル基を表す。 m' および n' はそれぞれ 1～3 の整数を表し、 $m' + n' = 4$ である。 m 、 n 、 R^{31} 、 R^{32} 、 R^{33} 、 R^{34} 、および R^{12} は前記と同じ意味を表す。)

ピペリジン環の 3 位または 4 位にシアノ基および Y^1 が置換した化合物を合成するには、まず式 (5) で表される化合物を合成するルートが挙げられる。具体的には例えば、式 (3) で表される化合物と 1～1.5 モル当量の式 (4) で表される化合物を 1～1.5 モル当量以上の水素化ナトリウム等の塩基存在下、室温～溶媒の沸点までの温度にて反応させ、次いで式 (4') で表される化合物を 1～1.5 モル当量以上の水素化ナトリウム等の塩基存在下、室温～溶媒の沸点までの温度にて反応させ、次いで水酸基の保護基を脱保護することにより、式 (5) で表される化合物を得ることができる。なお、 $m' = n' = 2$ である場合には、式 (4) で表される化合物を 2～3 モル当量の式 (4) で表される化合物を 2～3 モル当量以上の水素化ナトリウム等の塩基存在下で反応させればよい。

上記反応は通常溶媒中で行うが、溶媒は反応を妨げない限りいかなる溶媒でもよく、例えばエチルエーテル、ジメトキシエタン、イソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル系溶媒、ジメチルスルホキド等を用いることができる。

一方、ピペリジン環の 2 位にシアノ基および Y^1 が置換した化合物を合成するには、まず式 (55) で表される化合物を合成するルートが挙げられる。具体的には例えば、式 (51) で表される化合物の水酸基を保護して式 (52) で表される化合物とし、次いで例えば、THF などのエーテル系溶媒中、1～1.5 モル当量のリチウムジイソプロピルアミド存在下 -78°C ～室温、または 1～1.5 モル当量のナトリウムヘキサメチルジシラジド存在下 0°C ～加熱還流下などの塩基性条件下

で1～1.5モル当量の式(53)で表される化合物と反応させた後、脱保護させればよい。

G¹ およびG² で表される脱離基としては塩素原子、臭素原子等が用いられる。

水酸基の保護基としては反応を妨げない限り、何れの保護基でも良いが、tert-

5 ブチルジメチルシリル基等のシリル基が適している。

脱保護は例えばPROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC SYNTHESIS, 3rd ed., JOHN WILEY & SONS, INC.: New York (1999)に記載されている方法で行うことができる。

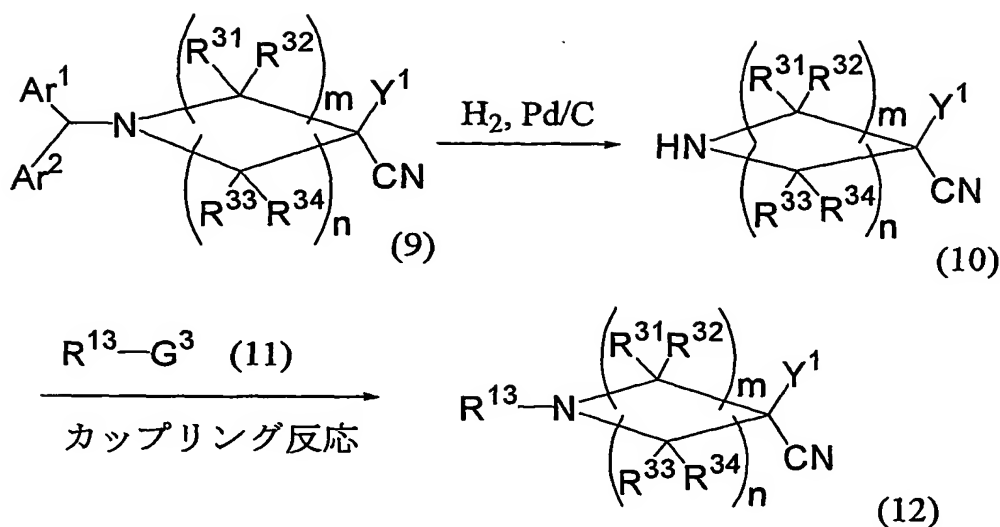
このようにして得られる式(5)または式(55)で表される化合物を溶媒中、
10 -30℃～-10℃にて2～5モル当量の塩基存在下、2～5モル当量の無水トリ
フロオロメタンスルホン酸を反応させ、式(6)で表される化合物とし、ついで通
常単離することなく、1～3モル当量の式(7)で表される化合物および1～3モ
ル当量の塩基を加えることにより、式(8)で表される化合物を得ることができる。

溶媒は反応を妨げない限りいかなる溶媒でもよく、例えばエチルエーテル、ジメ
15 トキシエタン、イソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエー
テル溶媒、アセトニトリル、イソブチロニトリル等のニトリル溶媒が用いられる。

塩基としては、トリエチルアミン等の3級アミンが好適である。

(B) 1位が無置換のピペリジンカルボニトリル、および1位にR¹⁻³で表される
20 芳香族基または置換芳香族基が置換したピペリジンカルボニトリルは、例えば以下
のようにして合成することができる。ここで、R¹⁻³で表される置換芳香族基の置
換基としては、例えばフッ素原子、トリフルオロメチル基、メチレンジオキシ基、
低級アルキル基、低級アルコキシ基、一個もしくは複数個のフッ素原子で置換され
た低級アルコキシ基、ベンジルオキシ基、ジ低級アルキルアミノ基等が挙げられる

25 。



(式中、 m 、 n 、 R^{31} 、 R^{32} 、 R^{33} 、 R^{34} 、 Y^1 および R^{13} は前記と同じ意味を表す。 G^3 は脱離基を表す。 Ar^1 は置換もしくは無置換のフェニル基を、 Ar^2 は水素原子、または置換もしくは無置換のフェニル基を表し、置換基としては低級アルキル基または低級アルコキシ基等が挙げられる。)

上記合成方法 (A) により得られる式 (8) で表される化合物のうち式 (9) で表される化合物について、常法に従い水素添加反応を行うことにより、式 (10) で表される化合物に導くことができる。

次いで、式 (11) で表される化合物とパラジウム触媒を用いたカップリング反応により式 (12) で表される化合物を合成することができる。

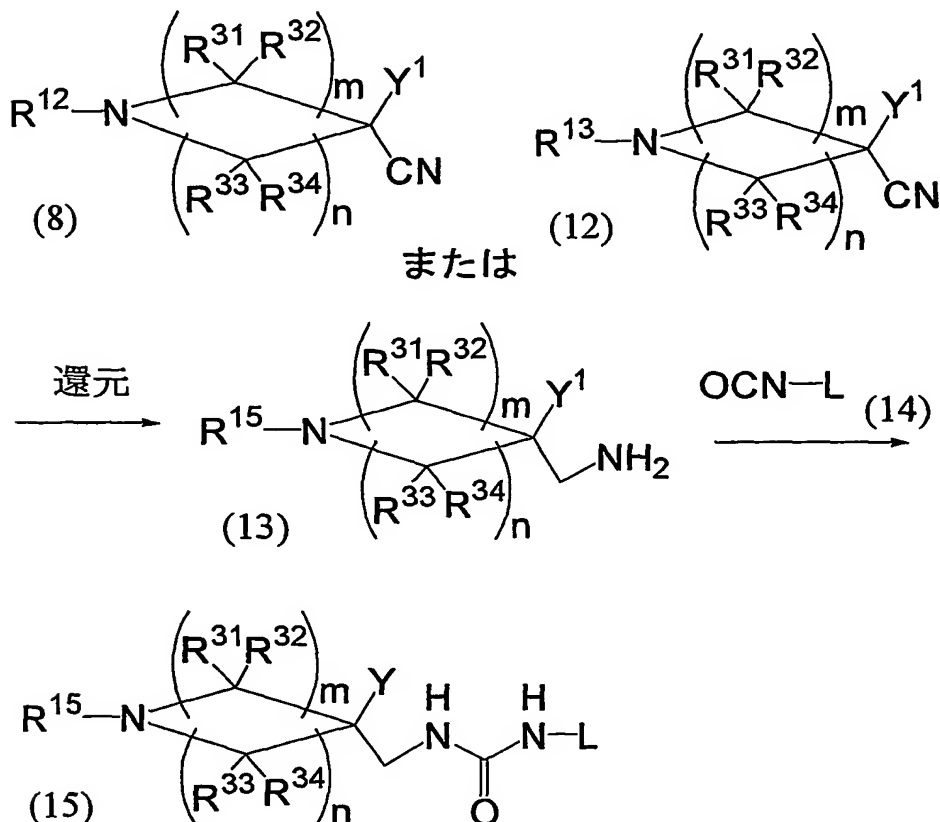
カップリング反応は、ナトリウム *tert*-ブチレート存在下、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム、またはテトラキス (トリフェニルフォスフィン) パラジウム等の 0 価パラジウム触媒と、2, 2'-ビス (ジフェニルフォスフィノ) -1, 1'-ビナフチル、1, 1'-ビス (ジフェニルフォスフィノ) フェロセン等のリン配位子を用いることにより、行うことができる。

溶媒は反応を妨げない限りいかなる溶媒でも良いが、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒を用いることにより、好適に行い得る。

脱離基 G^3 としてはヨウ素原子、臭素原子が好適である。

(C) 上記合成法 (A) および (B) により得られる式 (8) および (12) で表

される化合物から、例えば次の方法により式(15)で表される本発明の化合物を合成することができる。



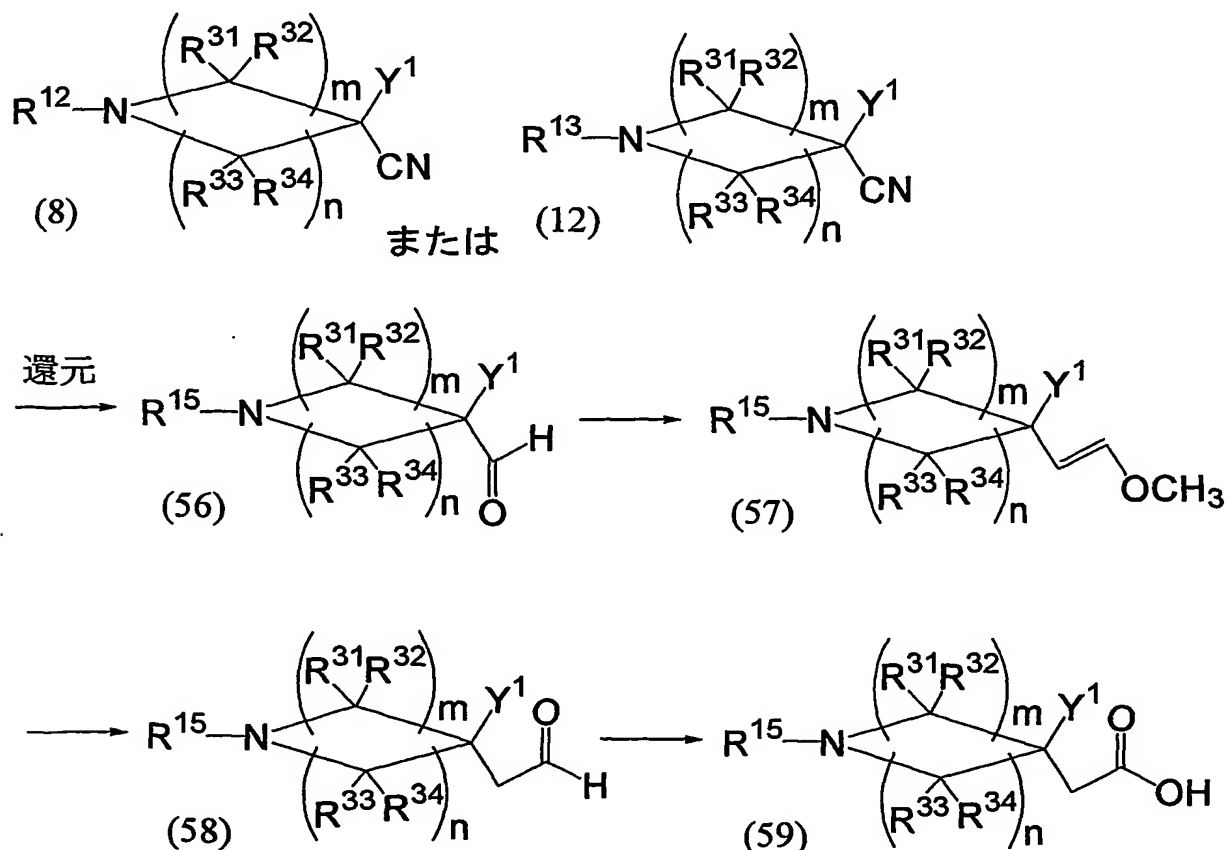
- (式中、 m 、 n 、 R^{31} 、 R^{32} 、 R^{33} 、 R^{34} 、 R^{35} 、 R^{36} 、 L 、 Y 、 Y^1 、 R^{12} 、および R^{13} は前記と同じ意味を表す。 R^{15} はアルキル基、置換アルキル基、アルケニル基、置換アルケニル基、アルキニル基、置換アルキニル基、シクロアルキル基、置換シクロアルキル基、芳香族基、または置換芳香族基を表し、これらの基の置換基としては、上記 R^{12} について例示した基が挙げられる。)

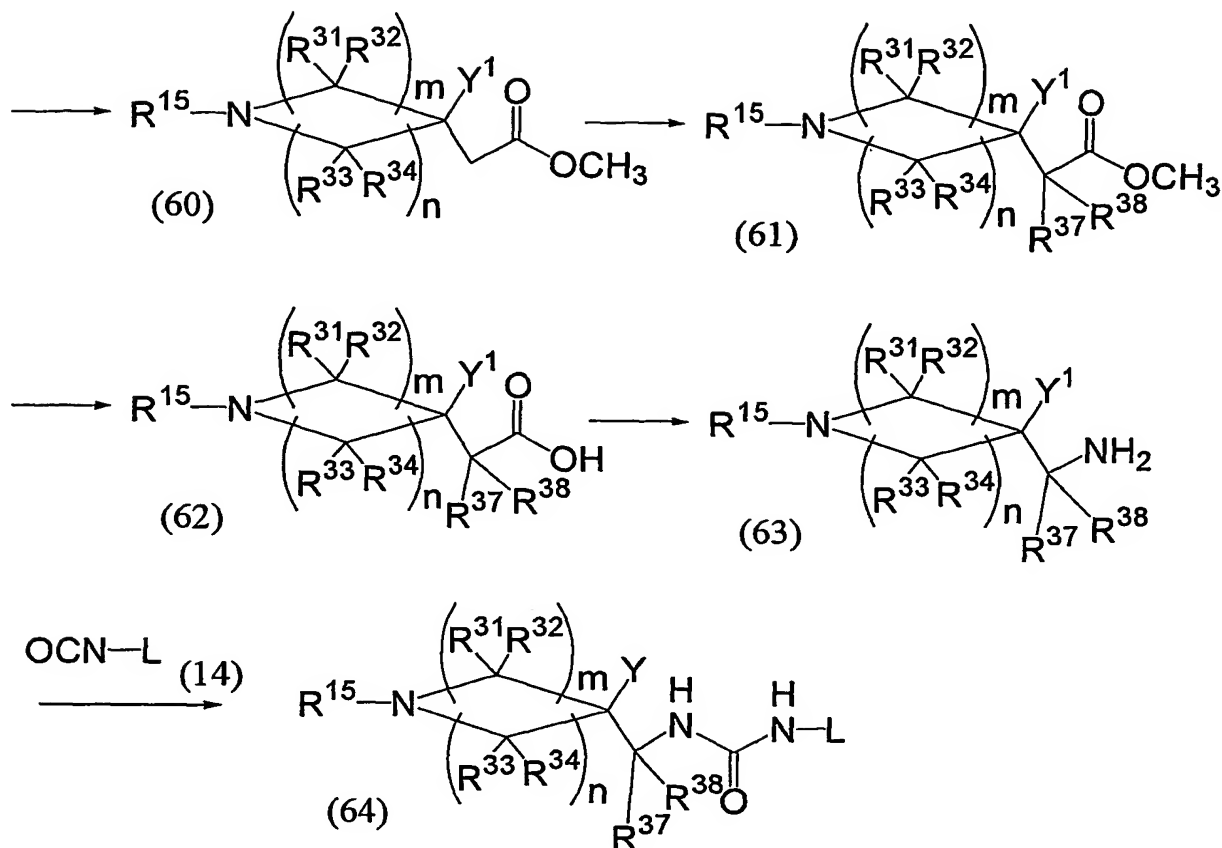
上記の合成方法(A)または(C)により得られた式(8)または(12)で表される化合物を、常法に従い水素化リチウムアルミニウムで還元することにより、式(13)で表される化合物に導くことができる。

次いで式(13)で表される化合物を、通常は溶媒中で、式(14)で表される化合物と、 $0^{\circ}C \sim 120^{\circ}C$ 、好ましくは室温～溶媒の沸点までの温度にて反応させ、必要に応じて置換基の変換、保護基の除去を行うことにより式(15)で表される本発明化合物を好適に得ることができる。

溶媒は反応を妨げない限りいかなる溶媒でもよく、例えばエチルエーテル、ジメトキシエタン、イソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル溶媒、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素溶媒、酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸プロピル等のエステル溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、ジクロロエタン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼン等のハロゲン化炭化水素溶媒、アセトン、メチルエチルケトン等のケトン溶媒、アセトニトリル、イソブチロニトリル等のニトリル溶媒、N，N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等が用いられる。

- 10 (D) また、上記合成法 (A) および (B) により得られる式 (8) および (12) で表される化合物から、例えば次の方法によりアミノ基の結合する炭素原子上にオキシ基以外の置換基を有する式 (64) で表される本発明の化合物を合成することができる。





(式中、 m 、 n 、 R^{31} 、 R^{32} 、 R^{33} 、 R^{34} 、 R^{35} 、 R^{36} 、 L 、 Y 、 Y^1 、 R^{12} 、 R^{13} 、および R^{15} は前記と同じ意味を表す。 R^{37} および R^{38} は、同一または異なって、複数ある場合にはそれぞれ独立して、水素原子、アルキル基、または置換アルキル基を表す)

上記の合成方法 (A) または (C) により得られた式 (8) または (12) で表される化合物を、例えば塩化メチレンなどのハロゲン化炭化水素系溶媒中氷冷～室温下、1～1.5当量のジイソブチルアルミニウムハイドライド (DIBAL) で還元することにより、式 (56) で表される化合物に導くことができる。

次に、例えばテトラヒドロフランなどのエーテル系溶媒中 -78°C ～室温下、1～1.5当量のナトリウムアミド (NaNH_2) などの強塩基の存在下、1～1.5当量の塩化 (メトキシメチル) トリフェニルホスホニウム ((methoxymethyl)triphenylphosphonium chloride) などのウィッティグ (Wittig) 試薬と反応させることにより、式 (57) で表される化合物に導くことができる。

次に、例えば塩化メチレンなどのハロゲン化炭化水素系溶媒とトリフルオロ酢酸の1 : 1 混合液中、氷冷～室温下で反応させることにより、式(58)で表される化合物に導くことができる。

次に、例えば塩化メチレンやクロロホルムなどのハロゲン化炭化水素系溶媒中室温～40℃下、1～3当量の過マンガン酸カリウム(KMnO_4)などの酸化剤で酸化することにより、式(59)で表される化合物に導くことができる。

次に、例えばジメチルホルムアミド中室温～加熱還流下、約3当量の炭酸カリウムなどの塩基の存在下で1～1.5当量のヨウ化メチルと反応させる方法などにより、式(60)で表される化合物に導くことができる。

次に、例えばテトラヒドロフランなどのエーテル系溶媒中-78℃～室温下、1～1.5当量のリチウムジイソプロピルアミドなどの強塩基の存在下、1～1.5当量の式： $\text{R}^{37}-\text{G}^1$ で表される化合物と反応させ、次いで1～1.5当量のリチウムジイソプロピルアミドなどの強塩基の存在下、1～1.5当量の式： $\text{R}^{38}-\text{G}^2$ で表される化合物と反応させることにより、式(61)で表される化合物に導くことができる(G^1 、 G^2 、 R^{37} および R^{38} は前記と同じ意味を表す)。

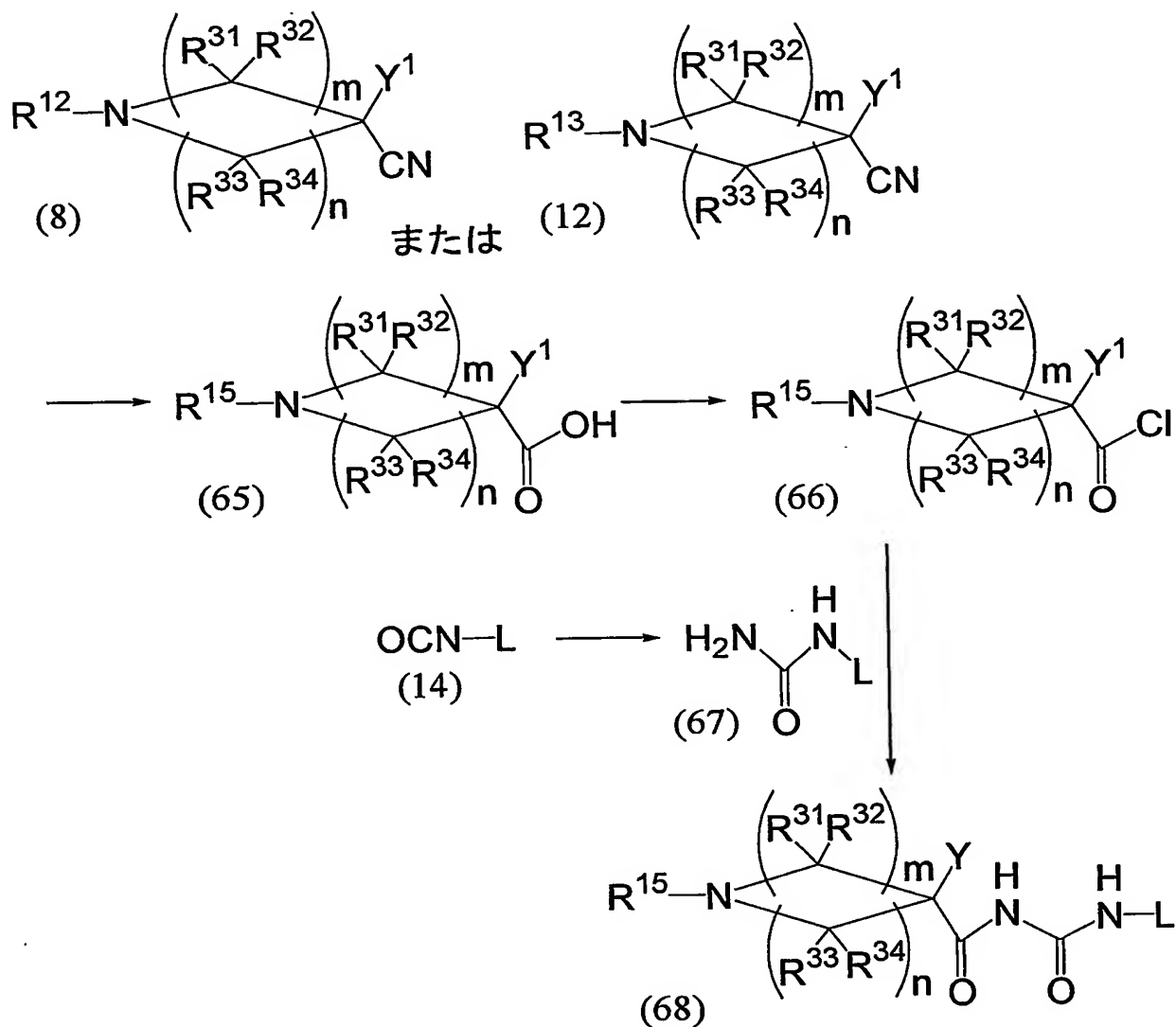
次に、例えば水-エタノール1 : 4混合溶媒中室温～加熱還流下、1～3当量の水酸化ナトリウムで加水分解することで、式(62)で表される化合物に導くことができる。

次に、例えばジメチルホルムアミド中氷冷～60℃下、1～1.5当量のジフェニルホスホリルアジドおよび1～1.5当量のトリエチルアミンと反応させてクルチウス(curtius)転移させることで、式(63)で表される化合物に導くことができる。

このようにして得られた式(63)で表される化合物を、例えば上記(C)と同様にして式(14)で表される化合物と反応させ、必要に応じて置換基の変換、保護基の除去を行うことにより、式(64)で表される化合物に導くことができる。

(E) また、上記合成法(A)および(B)により得られる式(8)および(12)で表される化合物から、例えば次の方法によりアミノ基の結合する炭素原子上に

オキソ基を有する式(68)で表される本発明の化合物を合成することができる。



(式中、 m 、 n 、 R^{31} 、 R^{32} 、 R^{33} 、 R^{34} 、 L 、 Y 、 Y^1 、 R^{12} 、 R^{13} 、および R^{15} は前記と同じ意味を表す。)

- 5 上記の合成方法(A)または(C)により得られた式(8)または(12)で表される化合物を、例えば48%臭化水素酸水溶液中室温～加熱還流下反応させることにより、式(65)で表される化合物に導くことができる。

次に、例えば塩化メチレンなどのハロゲン化炭化水素系溶媒中0℃～室温下、1

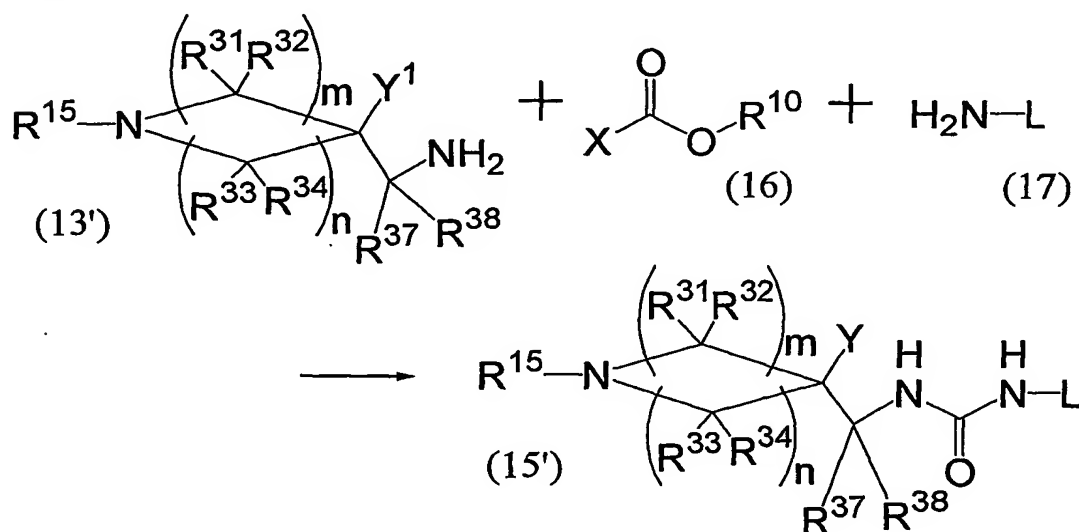
2～3当量の塩化オキザリル(COCl_2)と反応させることにより、式(66

- 10)で表される化合物に導くことができる。

一方、例えば式(14)で表される化合物を例えば28%アンモニア水溶液：1，4-ジオキサン＝1：4混合液中で0℃～室温下反応させることにより、式(67)で表される化合物に導くことができる。

上記式(66)で表される化合物を、例えば塩化メチレンなどのハロゲン化炭化水素系溶媒中室温～加熱還流下、1～3当量のトリエチルアミンなどの塩基存在下上記式(14)で表される化合物と反応させ、必要に応じて置換基の変換、保護基の除去を行うことにより、式(68)で表される化合物に導くことができる。

(F) また、以下の方法でも式(15')で表される本発明化合物を得ることができる。



(式中、m、n、R³¹、R³²、R³³、R³⁴、R³⁷、R³⁸、L、Y、Y¹、およびR¹⁵は前記と同じ意味を表す。Xは塩素原子または臭素原子を表す。R¹⁰は低級アルキル基もしくは置換されていてもよいフェニル基を表す。)

式(13')で表される化合物に、式(16)で表される化合物を0℃～80℃にて反応させカルバミン酸エステルとしたのち、更に式(17)で表される化合物と室温～溶媒の沸点までの温度、または室温～100℃にて反応させ、必要に応じて置換基の変換、保護基の除去をすることによって式(15')で表される本発明化合物を得ることができる。

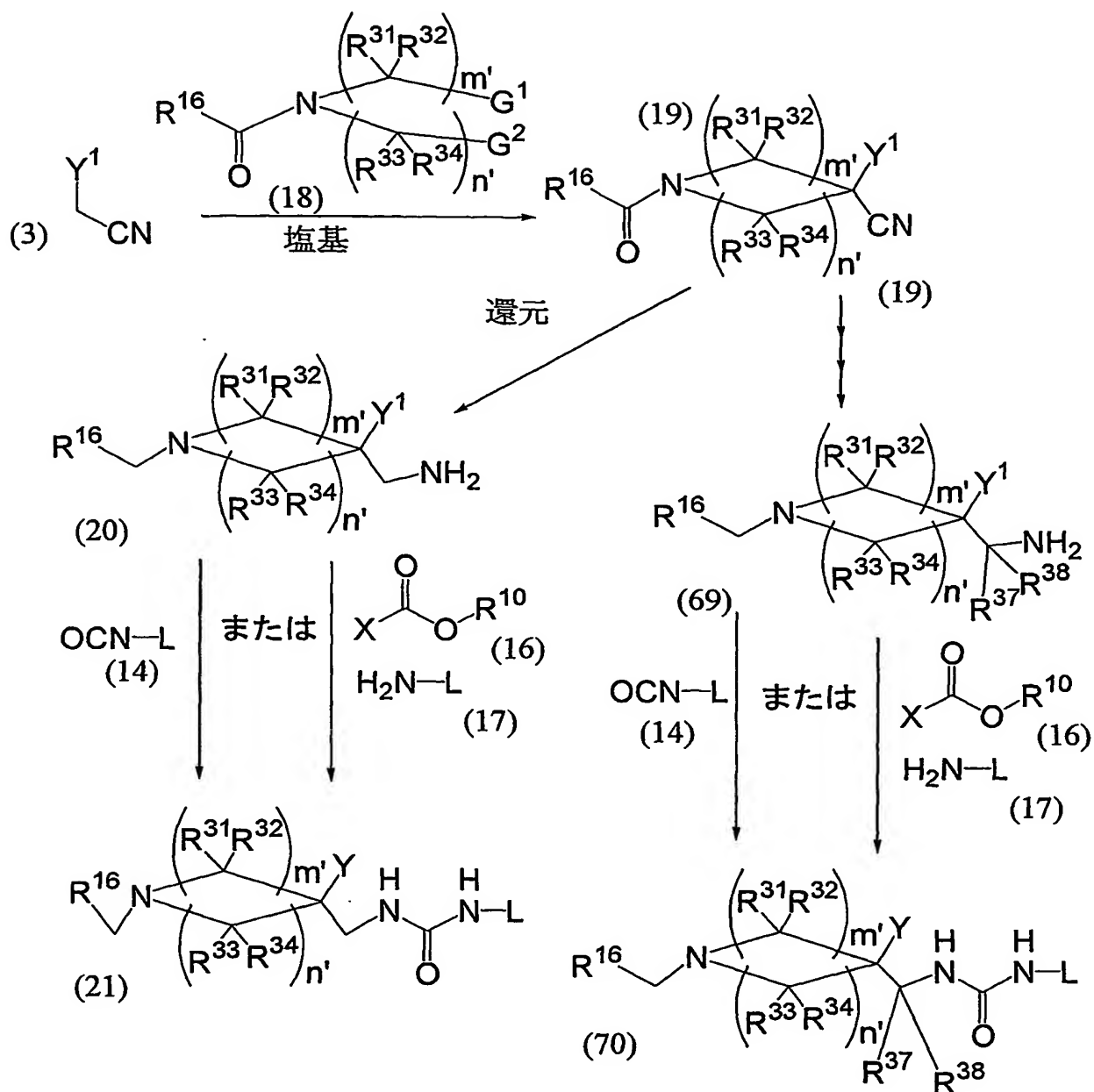
式(16)で表される化合物としては、例えばクロロ炭酸メチル、クロロ炭酸エ

チル、クロロ炭酸イソブチル、クロロ炭酸フェニル、クロロ炭酸p-ニトロフェニル等を用いることができる。

反応は通常溶媒中で行い、溶媒としては反応を妨げない限りいかなる溶媒でもよく、例えばエチルエーテル、イソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル溶媒、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素溶媒、酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸プロピル等のエステル溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、ジクロロエタン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼン等のハロゲン化炭化水素溶媒、アセトン、メチルエチルケトン等のケトン溶媒、アセトニトリル、イソブチロニトリル等のニトリル溶媒、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等が用いられる。

また、同様な方法で、先に式(17)で表される化合物と式(16)で表される化合物を反応させた後、式(13')で表される化合物と反応させ、必要に応じて置換基の変換、保護基の除去をすることによっても式(15')で表される本発明の化合物を得ることができる。

(G) 上記(A)～(D)に記載した方法とは別の方法として、例えば次の方法によっても本発明化合物を合成することができる。



(式中、 m' 、 n' 、 R^{31} 、 R^{32} 、 R^{33} 、 R^{34} 、 R^{37} 、 R^{38} 、 L 、 Y 、 Y^1 、 G^1 、 X 、および R^{10} は前記と同じ意味を表す。 R^{16} はアルキル基、置換アルキル基、アルケニル基、置換アルケニル基、アルキニル基、置換アルキニル基、シクロアルキル基、置換シクロアルキル基、芳香族基、または置換芳香族基を表し、これらの基の置換基としては、上記 R^{12} について例示した基が挙げられる。)

式(3)で表される化合物と1~2モル当量の式(18)で表される化合物を2~3モル当量以上の水素化ナトリウム等の塩基存在下、室温~溶媒の沸点までの温

度にて反応させることにより式（19）で表される化合物を得ることができる。

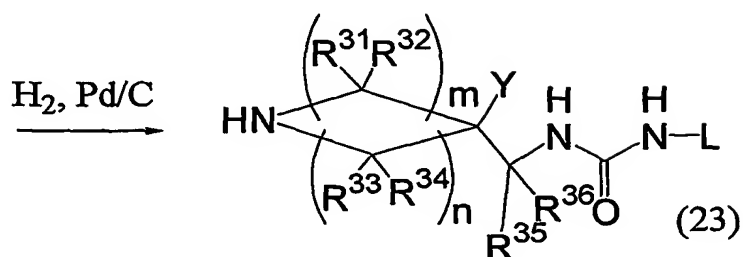
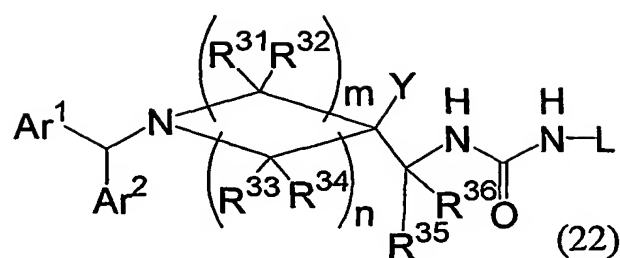
G¹ および G² で表される脱離基としては塩素原子、臭素原子等が用いられる。

反応は通常、溶媒中で行うが、溶媒は反応を妨げない限りいかなる溶媒でもよく、例えばエチルエーテル、ジメトキシエタン、イソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル系溶媒、ジメチルスルホキド等を用いることができる。

このようにして得られる式（19）で表される化合物を、常法に従い水素化リチウムアルミニウム等でニトリル基とアミド基を還元することにより、式（20）で表される化合物を得ることができる。次いで、前記合成法（C）または（F）に於いて式（13）または（13'）で表される化合物から式（15）または（15'）で表される化合物を合成する方法と同様にして、式（20）で表される化合物から式（21）で表される本発明化合物を合成することができる。

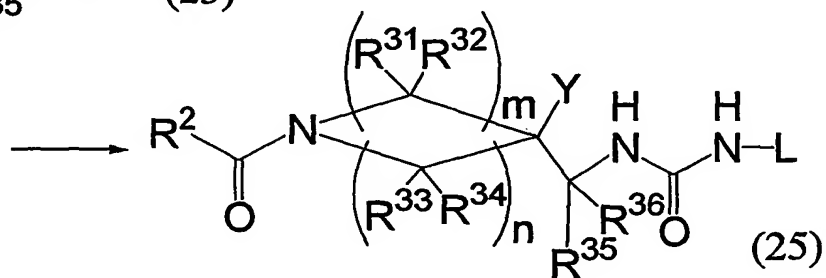
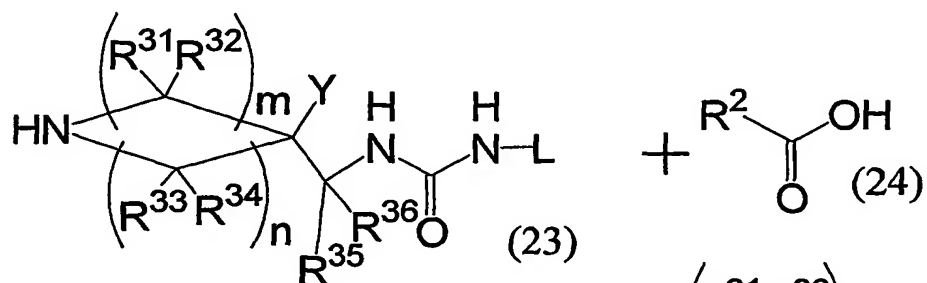
また、前記合成法（D）と同様にして、式（19）で表される化合物から式（69）で表される化合物を合成した後、上記のように式（14）で表される化合物と反応させるか、または式（16）で表される化合物および式（17）で表される化合物と反応させ、必要に応じて置換基の変換、保護基の除去を行うことにより、式（70）で表される本発明化合物を合成することができる。

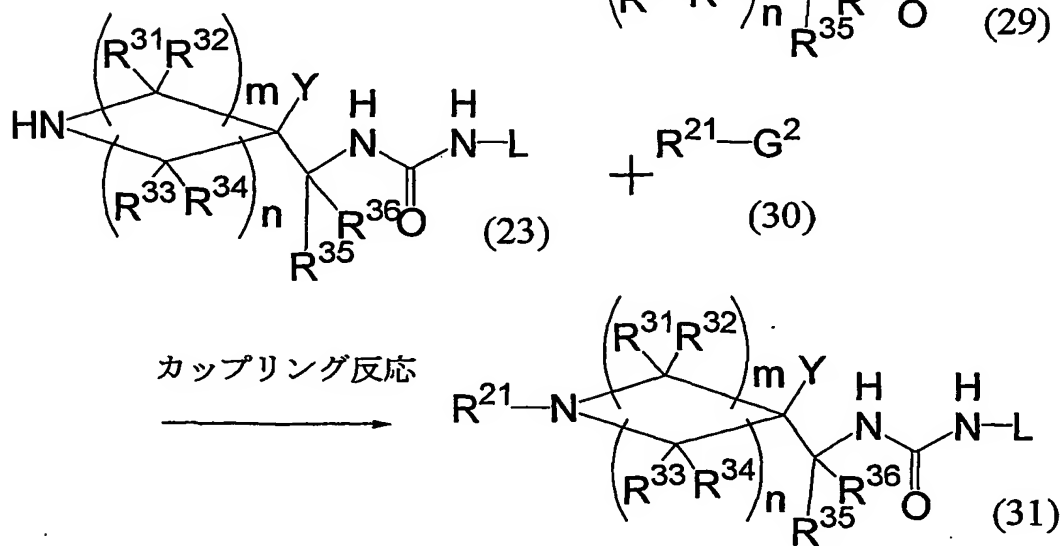
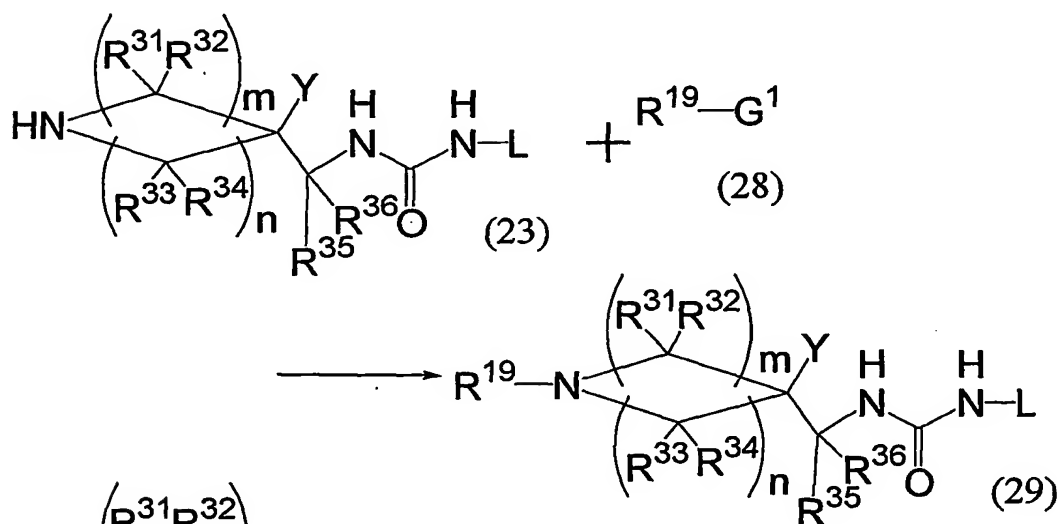
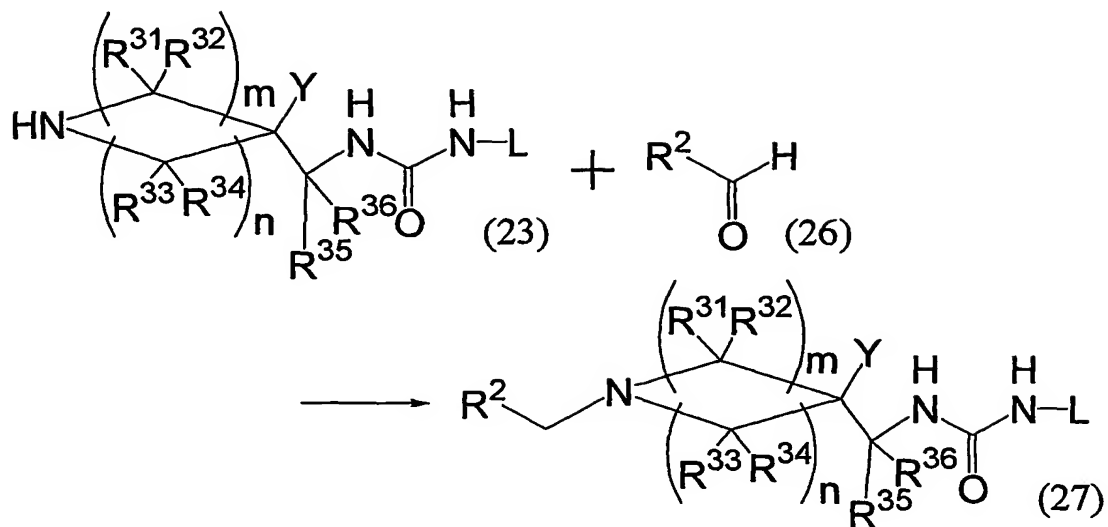
（H）上記の方法で得られた式（15）または（15'）で表される化合物のうち、式（22）で表される化合物は、常法に従い水素添加反応を行うことにより、式（23）で表される化合物に導くことができる。



(式中、 m 、 n 、 R^{31} 、 R^{32} 、 R^{33} 、 R^{34} 、 R^{35} 、 R^{36} 、 L 、 Y 、 Ar^1 、および Ar^2 は前記と同じ意味を表す。)

- 5 (I) このようにして得られる式(23)で表される化合物から、以下の誘導体が合成できる。





(式中、m、n、R³¹、R³²、R³³、R³⁴、R³⁵、R³⁶、L、G¹、G²、Y、およびR² は前記と同じ意味を表す。R¹⁻⁹ はアルキル基、置換アルキル基、アル

ケニル基、置換アルケニル基、アルキニル基、置換アルキニル基、シクロアルキル基、または置換シクロアルキル基を表す。 $R^{2,1}$ は芳香族基または置換芳香族基を表す。)

式(23)で表される化合物と式(24)で表される化合物を溶媒中、縮合剤を用いて0℃～100℃、好ましくは0℃～60℃にて縮合させ、必要に応じて置換基の変換および/または脱保護することにより式(25)で表される化合物を得ることができる。

縮合剤としては、例えばジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)、1,1'-カルボニルジイミダゾール、シアノリン酸ジエチル(DEPC)、1-エチルー3-(3'-ジメチルアミノプロピル)-カルボジイミド塩酸塩(WSC)等が用いられる。

また本反応は、式(23)で表される化合物に対して1～5モル当量、好ましくは1～3モル当量の塩基を添加することにより反応を好適に行うこともできる。塩基としては、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等の3級アミン類またはピリジン等が適当である。

溶媒は反応を妨げない限りいかなる溶媒でもよく、例えば、ジエチルエーテル、ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル溶媒、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素溶媒、酢酸エチル、酢酸プロピル等のエステル溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、ジクロロエタン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼン等のハロゲン化炭化水素溶媒、アセトン、メチルエチルケトン等のケトン溶媒、アセトニトリル、イソブチロニトリル等のニトリル類、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド等のアミド類が用いられる。

また式(24)で表される化合物を一旦反応性誘導体に導いた後、溶媒中式(23)で表される化合物と、-10℃～120℃、好ましくは0℃～60℃にて反応させ、必要に応じて置換基の変換および/または脱保護することにより式(25)で表される化合物を得ることもできる。

式(24)で表される化合物の反応性誘導体としては、例えば酸クロライド、酸ブロマイド、酸無水物、若しくはメチル炭酸、エチル炭酸等との混合酸無水物など

が用いられ、1～5モル当量、好ましくは1～3モル当量の塩基を添加することにより反応を好適に行うこともできる。塩基としては、トリエチルアミン等の3級アミン類、ピリジンや、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等のアルカリ金属の炭酸塩類、炭酸水素ナトリウム等のアルカリ金属炭酸水素塩類などが用いられる。溶媒は反応を妨げない限りいかなる溶媒でもよく、例えば、ジエチルエーテル、ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル溶媒、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素溶媒、酢酸エチル、酢酸プロピル等のエステル溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、ジクロロエタン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼン等のハロゲン化炭化水素溶媒、アセトン、メチルエチルケトン等のケトン溶媒、アセトニトリル、イソブチロニトリル等のニトリル類、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド等のアミド類が用いられる。

また、式(23)で表される化合物を、1～5モル当量の式(26)で表される化合物とメタノール、エタノール等の低級アルコール中、0～50℃にて1～5モル当量の還元剤で処理し、必要に応じて置換基の変換および／または脱保護することにより、式(27)で表される化合物を合成することができる。還元剤としては、水素化ほう素ナトリウム(NaBH_4)、シアノ水素化ほう素ナトリウム(NaBH_3CN)、トリアセトキシ水素化ほう素ナトリウム($\text{NaB}(\text{O}_2\text{CCH}_3)_3\text{H}$)等を用いることで好適に行うことができる。

また、式(23)で表される化合物を溶媒中、式(28)で表される化合物と反応させ必要に応じて置換基の変換および／または脱保護することにより、式(29)で表される化合物を得ることができる。

反応は通常溶媒中0℃～100℃、好ましくは室温～70℃にて、必要に応じて塩基の存在下行うことができる。

溶媒としてはテトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル溶媒、ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素溶媒、アセトン、2-ブタノン等のケトン溶媒、ジメチルホルムアミド等を用いることができ、塩基としては水素化ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、トリエチルアミン等を用いることができる。

炭酸カリウム、炭酸ナトリウムを用いる場合、ヨウ化ナトリウム、ヨウ化カリウ

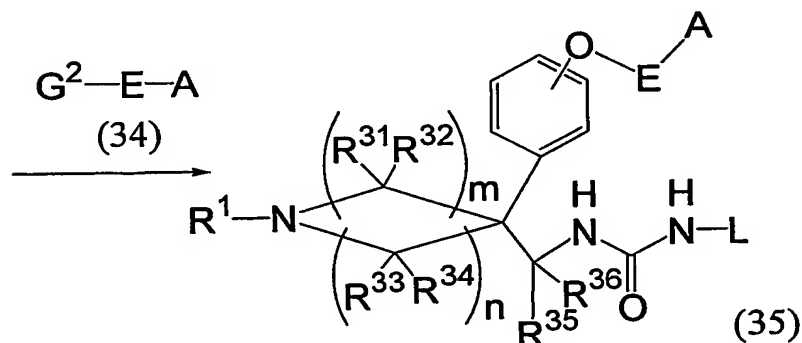
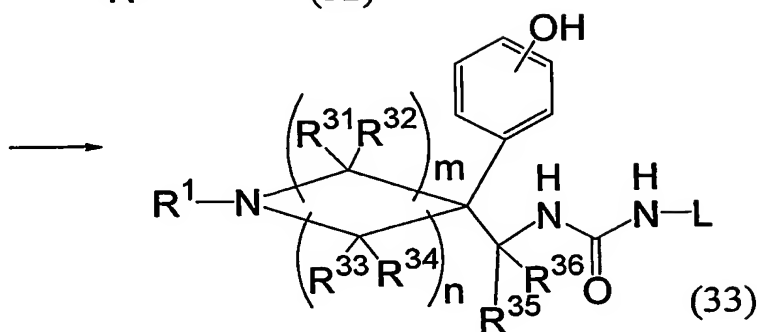
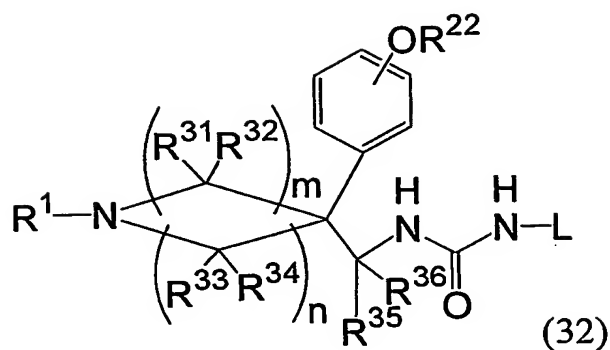
ムを加えることにより収率が向上することがある。

G¹ で表される脱離基としては通常塩素、臭素、ヨウ素等のハロゲン原子、ベンゼンスルホニルオキシ基、p-トルエンスルホニルオキシ基等の芳香族スルホニルオキシ基またはメタンスルホニルオキシ基が用いられる。

- 5 更に、式(10)で表される化合物から式(12)で表される化合物への変換と同様にして、式(23)で表される化合物を式(30)で表される化合物とカップリング反応させ、必要に応じて置換基の変換および／または脱保護することにより、式(31)で表される化合物を得ることができる。

- 10 (J) 基Yが置換されたフェニル基であって、当該置換基が式： $-O-E-A$ で表される基である化合物は、例えば以下のようにして合成できる。

上記各合成法により得られた化合物の内下記式(32)で表される化合物から、下記の反応により式(35)で表される化合物を合成することができる。



(式中、 m 、 n 、 R^{31} 、 R^{32} 、 R^{33} 、 R^{34} 、 R^{35} 、 R^{36} 、 L 、 G^2 、 E 、および A は前記と同じ意味を表す。 R^{22} はメチル基またはベンジル基を表す。 R^1 は前記 R の定義のうち水素原子以外の基を表す。)

- 5 式 (32) で表される化合物の保護基である R^{22} を、文献 (例えば PROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC SYNTHESIS, 3rd ed., JOHN WILEY & SONS, INC.: New York (1999)) に記載されている方法で除去することにより式 (33) で表される化合物を得ることができる。

- 10 次いで、溶媒中式 (34) で表される化合物と反応させ、必要に応じて置換基の変換および／または脱保護を行うことにより、式 (35) で表される化合物を得ることができる。

反応は通常溶媒中0℃～100℃、好ましくは室温～70℃にて塩基の存在下行うことができる。

溶媒としてはテトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル溶媒、ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素溶媒、アセトン、2-ブタノン等のケトン溶媒、ジメチルホルムアミド等を用いることができる。塩基としては水素化ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、トリエチルアミン等を用いることができる。

炭酸カリウム、炭酸ナトリウムを用いる場合、ヨウ化カリウム、ヨウ化ナトリウムを加えることにより、収率が向上することがある。

G² で表される脱離基としては通常、塩素、臭素、ヨウ素等のハロゲン原子、ベンゼンスルホニルオキシ基、p-トルエンスルホニルオキシ基等の芳香族スルホニルオキシ基またはメタンスルホニルオキシ基が用いられる。

以上説明した各々の反応の原料は、公知化合物であるか、または公知化合物から当業者に公知の方法によりもしくはそれに準じて合成することができる。

前記製造方法により得られる各化合物は、慣用の分離手段である再結晶法、クロマトグラフィーを用いた精製方法、溶媒抽出法、再沈殿等により単離精製することができる。

またいずれの製法においても得られる生成物は、反応条件により酸付加塩または遊離塩基の形をとる。これらの生成物は常法により所望の酸付加塩または遊離塩基の形に変換することができる。

実施例

以下に参考例、実施例により本発明特許を更に詳細に説明するが本発明を何ら限定するものではない。

参考例1

1-ベンゾイル-4-(3-メトキシフェニル)ピペリジン-4-カルボニトリルの合成

34

水素化ナトリウム (1.36 g, 34 mmol) のジメチルスルホキシド (DMSO, 30 ml) 溶液に (3-メトキシフェニル) アセトニトリル (1.90 ml, 13.6 mmol) と N, N-ビス (2-クロロエチル) ベンズアミド (3.17 g, 13.6 mmol) のエーテル溶液 (10 ml) を室温下加えて一晩攪拌した。水を加えたのち酢酸エチルにより二回抽出し、有機層を水で二回洗浄した。無水硫酸マグネシウムにより乾燥した後、減圧下溶媒を留去した。次いでシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した後、ヘキサンより晶析し表題化合物 2.26 g を白色結晶として得た。

¹H-NMR δ (CDCl₃) : 1.95-2.21 (4H, brd), 3.28 (1H, brd), 3.54 (1H, brd), 3.85 (3H, s), 3.93 (1H, brd), 4.94 (1H, brd), 6.87-6.91 (1H, m), 7.01-7.07 (2H, m), 7.32-7.39 (1H, m), 7.43 (5H, s).

参考例 2

[1-ベンジル-4-(3-メトキシフェニル) ピペリジン-4-イル] メチルアミンの合成

水素化リチウムアルミニウム (1.18 g, 31.2 mmol) のエーテル (50 ml) 懸濁液に氷冷濃硫酸 (1.73 ml, 31.2 mmol) を加えた。1-ベンゾイル-4-(3-メトキシフェニル) ピペリジン-4-カルボニトリル (2.00 g, 6.24 mmol) のエーテル溶液 (10 ml) を室温下加えて15分間攪拌した後2時間加熱還流した。アンモニア水を加えたのちセライト濾過後、減圧下溶媒を留去し、表題化合物 1.94 g を無色油状物として得た。

¹H-NMR δ (CDCl₃) : 1.76-1.84 (2H, m), 2.16-2.25 (4H, m), 2.60-2.62 (2H, m), 2.74 (2H, s), 3.41 (2H, s), 3.82 (3H, s), 6.75-6.79 (1H, m), 6.86-6.91 (2H, m), 7.23-7.31 (6H, m).

25 参考例 3

[1-フェニル-4-(3-ヒドロキシフェニル) ピペリジン-4-イル] メチルアミンの合成

[1-フェニル-4-(3-メトキシフェニル) ピペリジン-4-イル] メチル

アミン (200 mg, 0.675 mmol) の塩化メチレン (20 ml) 溶液に三臭素化ホウ素 (0.058 ml, 0.609 mmol) を氷冷下10分間かけて滴下し、室温まで昇温したのち一晚攪拌した。反応液に氷冷下メタノールを加えたのち減圧留去した。エーテルを加えたのち、3N塩酸水で2回抽出し、水層をアンモニア水でアルカリ性にした。無水硫酸マグネシウムにより乾燥した後、減圧下溶媒を留去し、表題化合物144 mgを油状物として得た。

$^1\text{H-NMR } \delta$ (DMSO- d_6) : 1.80-1.88 (2H, m), 2.08-2.13 (2H, m), 2.59 (2H, s), 2.81-2.88 (2H, m), 3.32-3.37 (4H, m), 6.57-6.60 (1H, m), 6.66-6.79 (3H, m), 6.86-6.89 (2H, m), 7.10-7.17 (3H, m), 9.24 (1H, brdm).

参考例4

4-ヒドロキシ-2-(2-ヒドロキシエチル)-(3-メトキシフェニル)ブタンニトリルの合成

水素化ナトリウム (1.79 g, 44.8 mmol) のジメチルスルホキシド (DMSO, 60 ml) 溶液に (3-メトキシフェニル) アセトニトリル (2.50 ml, 17.9 mmol) 及び2-ブロモエチル tert-ブチルジメチルシリルエーテル (9.22 ml, 43.0 mmol) のエーテル溶液 (20 ml) を室温下加えて一晚攪拌した。水を加えたのちエーテルにより二回抽出し、有機層を水で三回洗浄した。無水硫酸マグネシウムにより乾燥した後、減圧下溶媒を留去した。次いで反応混合物をテトラヒドロフラン (THF, 100 ml) に溶解し、ふっ化テトラブチルアンモニウム (TBAF, 12.2 g, 46.5 mmol) を加え室温下一晩攪拌した。水を加えたのち酢酸エチルにより二回抽出し、有機層を水で二回洗浄した。無水硫酸マグネシウムにより乾燥した後、減圧下溶媒を留去した。シリカゲルクロマトグラフィーにより精製して表題化合物2.91 gを無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR } \delta$ (DMSO- d_6) ; 1.97-2.02 (4H, m), 3.12-3.22 (2H, m), 3.32-3.45 (2H, m), 3.76 (3H, s), 4.59 (2H, t, $J = 5.13$), 6.87-7.03 (3H, m), 7.31-7.36 (1H, m).

参考例 5-1

1- (4-フルオロフェニル) -4- (3-メトキシフェニル) ピペリジン-4-カルボニトリルの合成

- 4-ヒドロキシ-2- (2-ヒドロキシエチル) - (3-メトキシフェニル) ブ
5 タンニトリル (70 mg, 0.195 mmol) のアセトニトリル (6 ml) 溶液に無水トリフ
ルオロメタンスルホン酸 (0.11 ml, 0.626 mmol) およびトリエチルアミン (0.080
ml, 0.626 mmol) を-30~-20℃下順次加えそのまま15分間攪拌した。-30~-2
0℃下4-フルオロアニリン (0.037 ml, 0.387 mmol) およびトリエチルアニリン
(0.066 ml, 0.387 mmol) を加えて室温までゆっくり昇温し2時間攪拌した。水を加
10 えて反応を終了した後、エーテルにより抽出し、有機層を水で2回洗浄した。無水
硫酸マグネシウムにより乾燥したのち、減圧下留去した。分取薄層クロマトグラフ
ィー (分取TLC) により精製し表題化合物53.5 mgを無色油状物として得た。
 $^1\text{H-NMR}$ δ (DMSO- d_6) : 2.12-2.27 (4H, m), 2.88-2.97 (2H, m), 3.72-3.78 (5H, m
, 6.93-6.97 (1H, m), 7.03-7.15 (6H, m), 7.35-7.40 (1H, m).

15

参考例 5-2

1-ベンズヒドリル-4- (3-メトキシフェニル) ピペリジン-4-カルボニ
トリルの合成

参考例 5-1 と同様にして表題化合物を合成した。

- 20 $^1\text{H-NMR}$ δ (DMSO- d_6) : 2.08 (4H, m), 2.18-2.26 (2H, m), 2.88-2.93 (2H, m), 3.
78 (3H, s), 4.45 (1H, s), 6.91-6.94 (1H, m), 7.03-7.05 (1H, m), 7.09-7.12
(1H, m), 7.16-7.21 (2H, m), 7.27-7.37 (5H, m), 7.44-7.47 (4H, m).

参考例 6

- 25 4- (3-メトキシフェニル) ピペリジン-4-カルボニトリルの合成

1-ベンズヒドリル-4- (3-メトキシフェニル) ピペリジン-4-カルボニ
トリル (34.3 mg, 0.090 mmol)、酢酸 (0.005 ml, 0.090 mmol) と10%水酸化パラジ
ウム (3.4 mg) のメタノール (20 ml) 懸濁液を水素雰囲気下3時間攪拌した。セラ

イトろ過したのち溶媒を留去し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えたのち酢酸エチルにより抽出し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で1回洗浄した。無水硫酸マグネシウムにより乾燥した後、減圧下溶媒を留去した。分取TLCを用いて精製し表題化合物12.9 mgを油状物として得た。

- 5 $^1\text{H-NMR}$ δ (DMSO- d_6) : 1.86-2.06 (4H, m), 2.79-2.87 (2H, m), 3.07-3.11 (2H, m), 3.77 (3H, s), 6.92-6.96 (1H, m), 7.00-7.08 (2H, m), 7.33-7.39 (1H, m).

参考例 7-1

- 10 1- (3-ピリジル) -4- (3-メトキシフェニル) ピペリジン-4-カルボニトリルの合成

- 15 トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム ($\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, 14.0 mg, 10 mol %) と 2, 2'-ビス (ジフェニルホスフィノ) -1, 1'-ビナフチル (BINAP, 17.0 mg, 20 mol%) のテトラヒドロフラン (THF, 100 ml) 溶液に 3-ヨードピリジン (34 mg, 0.166 mmol)、4- (3-メトキシフェニル) ピペリジン-4-カルボニトリル (30 mg, 0.139 mmol)、ナトリウム tert-ブチラート (47 mg, 0.417 mmol) を室温下加えた後、5時間加熱還流した。飽和食塩水を加えて反応を終了した後、酢酸エチルにより抽出し、有機層を飽和食塩水で2回洗浄した。無水硫酸マグネシウムにより乾燥したのち減圧留去した。分取TLCを用いて精製し、表題化合物28.0 mgを油状物として得た。

- 20 高速液体クロマトグラフィー/質量分析

m/z 294.1 (M+H)

保持時間 : 0.22分, 2.86分

参考例 7-2

- 25 1- [3- (ベンジルオキシ) ピリジン-2-イル] -4- (3-メトキシフェニル) ピペリジン-4-カルボニトリル

参考例7-1と同様にして表題化合物を合成した。

高速液体クロマトグラフィー/質量分析

m/z 400.3 (M+H)

保持時間 : 3.17 分

参考例 8

5 3- (ベンジルオキシ) - 2- ブロモピリジンの合成

2- ブロモ- 3- ピリジノール (1.74 g, 10.0 mmol) と炭酸カリウム (4.15 g, 30.0 mmol) のジメチルホルムアミド (DMF, 150 ml) 溶液にベンジルブロマイド (1.49 ml, 12.5 mmol) を室温下加えて 55 °C まで昇温したのち 3 時間攪拌した。水を加えて反応を終了した後、酢酸エチルにより抽出し、有機層を水で 2 回洗浄した。
10 。無水硫酸マグネシウムにより乾燥したのち、減圧留去し、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。表題化合物を 2.61 g 油状物として得た。
 $^1\text{H-NMR } \delta$ (DMSO- d_6) : 7.33-7.49 (6H, m), 7.58-7.61 (1H, m), 7.95-7.98 (1H, m).

実施例 1-1

15 N- { [1-ベンジル-4- (3-メトキシフェニル) ピペリジン-4-イル] メチル} -N' - (2, 6-ジイソプロピルフェニル) ウレアの合成

2, 6-ジイソプロピルイソシアネート (1.27 g, 6.25 mmol) のテトラヒドロフラン (THF, 100 ml) 溶液に室温下 [1-ベンジル-4- (3-メトキシフェニル) ピペリジン-4-イル] メチルアミン (1.94 g, 6.25 mmol) を加えた。減圧下溶媒
20 を留去した後、シリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製し表題化合物 3.02 g をアモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR } \delta$ (CDCl_3) : 1.05 (12H, brd), 1.78-1.81 (2H, m), 1.95 (2H, m), 2.26 (2H, m), 2.53 (2H, m), 3.05-3.15 (2H, m), 3.31 (2H, d, $J = 5.49$), 3.40 (2H, s), 3.71 (3H, s), 5.63 (1H, s), 6.53-6.62 (3H, m), 6.99 (1H, t, $J = 7.32$),
25 7.07 (2H, d, $J = 7.86$), 7.23-7.28 (7H, m).

実施例 1-2

N- { [1-フェニル-4- (3-メトキシフェニル) ピペリジン-4-イル] メ

チル} -N' - (2, 6-ジイソプロピルフェニル) ウレアの合成

実施例 1-1 と同様にして表題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR } \delta$ (CDCl_3) : 1.06-1.14 (12H, brd), 1.85-1.94 (2H, m), 2.10-2.15 (2H, m), 2.94-3.02 (2H, m), 3.09-3.18 (2H, m), 3.30-3.36 (4H, m), 3.70-3.79 (4H, m), 5.83 (1H, s), 6.55-6.63 (3H, m), 6.76-6.88 (3H, m), 6.99-7.30 (7H, m)

実施例 2

N- { [4- (3-メトキシフェニル) ピペリジン-4-イル] メチル} -N' - (2, 6-ジイソプロピルフェニル) ウレアの合成

50%(w/w)パラジウム/炭素 (200 mg) と N- { [1-ベンジル-4- (3-メトキシフェニル) ピペリジン-4-イル] メチル} -N' - (2, 6-ジイソプロピルフェニル) ウレア (2.02 g, 3.93 mmol) のメタノール (30 ml) 懸濁液を水素雰囲気下室温で4時間攪拌した。10%塩酸/メタノール (2 ml) を加えたのちセライト濾過後、減圧下溶媒を留去し、エーテルより晶析し、表題化合物の塩酸塩1.93gを白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR } \delta$ ($\text{DMSO}-d_6$) : 1.06 (12H, d, $J = 6.75$), 1.90-2.04 (4H, brd), 2.74 (2H, brd), 2.97-3.06 (4H, brdm), 3.33 (2H, brd), 3.77 (3H, s), 5.87 (1H, brd), 6.83-6.96 (3H, brdm), 7.04-7.31 (4H, brdm), 7.47 (1H, brd).

実施例 3

N- { [1-アセチル-4- (3-メトキシフェニル) ピペリジン-4-イル] メチル} -N' - (2, 6-ジイソプロピルフェニル) ウレアの合成

N- { [4- (3-メトキシフェニル) ピペリジン-4-イル] メチル} -N' - (2, 6-ジイソプロピルフェニル) ウレア塩酸塩 (500 mg, 1.09 mmol) にアセチルクロライド (1.20 ml, 0.085 mmol) を氷冷下加えた後、トリエチルアミン (2.40 ml, 0.334 mmol) を加えて室温下2時間攪拌した。水を加えたのち酢酸エチルにより二回抽出し、有機層を水で二回洗浄した。無水硫酸マグネシウムにより乾燥し

た後、減圧下溶媒を留去した。次いで、エーテル／ヘキサン-から晶析し表題化合物399 mgを白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ δ (CDCl_3) : 1.08 (12H, brd), 1.65-1.76 (2H, brdm), 1.88-1.99 (2H, brd m), 2.03 (3H, s), 3.08-3.31 (6H, m), 3.54-3.91 (5H, m), 6.00 (1H, s), 6.5
5 7-6.67 (4H, m), 7.04-7.11 (3H, m), 7.25-7.30 (1H, m).

実施例 4

N- { [1-エチル-4-(3-メトキシフェニル) ピペリジン-4-イル] メチル } -N' - (2, 6-ジイソプロピルフェニル) ウレアの合成

- 10 水素化リチウムアルミニウム (16 mg, 0.430 mmol) のテトラヒドロフラン (THF, 10 ml) 懸濁液にN- { [1-アセチル-4-(3-メトキシフェニル) ピペリジン-4-イル] メチル } -N' - (2, 6-ジイソプロピルフェニル) ウレア (200 mg, 0.430 mmol) を室温下加えて一晩攪拌した。アンモニア水を加えたのちセライト濾過後、減圧下溶媒を留去し、分取用TLCにより精製し表題化合物を45 mg
15 白色結晶として得た。

高速液体クロマトグラフィー／質量分析

m/z 452.1 (M+H)

保持時間 : 3.63 分

20 実施例 5-1

N- { [1-メチル-4-(3-メトキシフェニル) ピペリジン-4-イル] メチル } -N' - (2, 6-ジイソプロピルフェニル) ウレアの合成

- N- { [4-(3-メトキシフェニル) ピペリジン-4-イル] メチル } -N' - (2, 6-ジイソプロピルフェニル) ウレア (500 mg, 1.09 mmol) のメタノール
25 (10 ml) 溶液に37%ホルムアルデヒド水溶液 (176 mg, 2.17 mmol) とシアノ水素化ホウ素ナトリウム (NaBH_3CN , 103 mg, 1.64 mmol) を氷冷下加えた後、室温まで昇温し3時間攪拌した。水を加えたのち酢酸エチルにより二回抽出し、有機層を水で二回洗浄した。無水硫酸マグネシウムにより乾燥した後、減圧下溶媒を留去し、表

題化合物481 mgを白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR } \delta$ (CDCl_3) : 1.07 (12H, brd), 1.97-2.14 (2H, brd), 2.40-2.56 (5H, brd), 2.83 (2H, brd), 3.05-3.14 (2H, m), 3.35 (2H, brd), 3.77 (3H, s), 5.90 (1H, brd), 6.54-6.74 (3H, brdm), 7.07-7.28 (5H, m).

5

実施例5-2

N- { [1-ブチル-4-(3-メトキシフェニル) ピペリジン-4-イル] メチル } -N' - (2, 6-ジイソプロピルフェニル) ウレアの合成

実施例5-1と同様にして表題化合物を合成した。

10 $^1\text{H-NMR } \delta$ (DMSO-d_6) : 0.839 (3H, t, $J = 7.14$), 1.06 (12H, d, $J = 6.78$), 1.82 (2H, brd), 1.98 (2H, brd), 2.19 (4H, brd), 2.30 (2H, brd), 2.50 (2H, brd), 2.97-3.06 (2H, m), 3.75 (3H, s), 5.67 (1H, brd), 6.80-7.33 (8H, brdm).

実施例6-1

15 N- { [1-フェニル-4-(3-メトキシフェニル) ピペリジン-4-イル] メチル } -N' - (4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2, 6-ジイソプロピルフェニル) ウレアの合成

[1-フェニル-4-(3-メトキシフェニル) ピペリジン-4-イル] メチルアミン (300 g, 1.01 mmol) のテトラヒドロフラン (THF, 10 ml) 溶液に tert-ブチル 3, 5-ジイソプロピル-4-({ [(4-ニトロフェニル) オキシ] カルボニル } アミノ) フェニルカルバメート (486 mg, 1.06 mmol) を加え一晩攪拌した。水を加えたのち酢酸エチルにより二回抽出し、有機層を水で二回洗浄した。無水硫酸マグネシウムにより乾燥した後、減圧下溶媒を留去した。次いでシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し表題化合物522 mgを無色アモルファスとして得た。

25

$^1\text{H-NMR } \delta$ (CDCl_3) : 1.02-1.13 (12H, m), 1.55 (9H, s), 1.86-1.93 (2H, m), 2.05-2.16 (2H, m), 2.93-3.00 (2H, m), 3.05-3.14 (2H, m), 3.31-3.38 (4H, m), 3.71 (3H, s), 5.76 (1H, s), 6.59-6.87 (7H, m), 7.04-7.26 (5H, m).

実施例 6-2

N- { [1-フェニル-4-(3-ヒドロキシフェニル) ピペリジン-4-イル] メチル } -N' - (4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2, 6-ジイソプロピルフェニル) ウレアの合成

実施例 6-1 と同様にして [1-フェニル-4-(3-ヒドロキシフェニル) ピペリジン-4-イル] メチルアミンから表題化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR } \delta$ (DMSO- d_6) : 1.04 (12H, d, $J = 6.78$), 1.45 (9H, s), 1.89-2.01 (4H, brd), 2.95-3.04 (4H, m), 3.31 (2H, brd), 5.69 (1H, brd), 6.61-6.89 (6H, m), 7.13-7.24 (6H, m), 9.09 (1H, brd), 9.28 (1H, s).

実施例 7-1

N- { [1-フェニル-4-(3-メトキシフェニル) ピペリジン-4-イル] メチル } -N' - (4-アミノ-2, 6-ジイソプロピルフェニル) ウレアの合成

N- { [1-フェニル-4-(3-メトキシフェニル) ピペリジン-4-イル] メチル } -N' - (4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2, 6-ジイソプロピルフェニル) ウレア (188 mg, 0.306 mmol) のメタノール (4 ml) 溶液に 10% 塩酸 / メタノール (0.40 ml) を加え、室温下一晩攪拌した。減圧下溶媒を留去した後、ヘキサン / エーテルより晶析し表題化合物の塩酸塩 155 mg を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR } \delta$ (DMSO- d_6) : 1.05 (12H, d, $J = 6.78$), 2.28-2.32 (2H, brdm), 2.49-2.58 (2H, brdm), 2.98-3.07 (2H, m), 3.36-3.79 (9H, brdm), 6.17 (1H, brd), 6.78-7.11 (5H, m), 7.30-7.53 (3H, m), 7.73-7.83 (3H, m).

実施例 7-2

N- { [1-(2-メトキシフェニル)-4-(3-ヒドロキシフェニル) ピペリジン-4-イル] メチル } -N' - (4-アミノ-2, 6-ジイソプロピルフェニル) ウレアの合成

実施例 7-1 と同様にして表題化合物の塩酸塩を合成した。

融点：238-240℃

実施例 7-3

- 5 N- { [1- (2-ベンジルオキシフェニル) -4- (3-メトキシフェニル) ピペリジン-4-イル] メチル } -N' - (4-アミノ-2, 6-ジイソプロピルフェニル) ウレアの合成

実施例 7-1 と同様にして表題化合物の塩酸塩を合成した。

融点：201-202℃

10 実施例 7-4

- N- { [1- (2-ヒドロキシフェニル) -4- (3-メトキシフェニル) ピペリジン-4-イル] メチル } -N' - (4-アミノ-2, 6-ジイソプロピルフェニル) ウレアの合成

実施例 7-1 と同様にして表題化合物の塩酸塩を合成した。

15 融点：207-208℃

実施例 8

- N- { [1-フェニル-4- (3-ヒドロキシフェニル) ピペリジン-4-イル] メチル } -N' - (4-アミノ-2, 6-ジイソプロピルフェニル) ウレアの合成
- 20 N- { [1-フェニル-4- (3-メトキシフェニル) ピペリジン-4-イル] メチル } -N' - (4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2, 6-ジイソプロピルフェニル) ウレア (309 mg, 0.503 mmol) の塩化メチレン(10 ml)溶液に三臭化ホウ素(0.143 ml, 1.51 mmol)を氷冷下に加え室温下3時間攪拌した。メタノールを加え反応を終了させた。次いで重曹水を加え反応溶液を中和したのち酢酸エチルにより二回抽出し、有機層を水で二回洗浄した。無水硫酸マグネシウムにより乾燥した
- 25 後、減圧下溶媒を留去した。ヘキサン/エーテルより晶析し表題化合物180 mgを白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ δ (DMSO- d_6) : 1.02 (12H, brd), 1.90-2.00 (4H, brd), 2.87-2.40 (8H, m)

, 4.90 (2H, brd), 5.61 (1H, brd), 6.28 (2H, s), 6.61-7.18 (10H, brdm), 9.23 (1H, s).

実施例 9

- 5 N- ({ 1-フェニル-4- [3- (3-ヒドロキシプロポキシ) フェニル] ピペリジン-4-イル } メチル) -N' - (4-アミノ-2, 6-ジイソプロピルフェニル) ウレアの合成

- N- { [1-フェニル-4- (3-ヒドロキシフェニル) ピペリジン-4-イル] メチル } -N' - (4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2, 6-ジイソプロ
10 ピルフェニル) ウレア (46.5 mg, 0.078 mmol) と炭酸カリウム (31.3 mg, 0.227 mmol) のジメチルホルムアミド (DMF, 10 ml) 懸濁液を室温下30分間攪拌した後、3-プロモプロピルベンジル エーテル (0.020 ml, 0.113 mmol) を加えて60℃まで昇温したのち4時間攪拌した。さらに3-プロモプロピルベンジル エーテル (0.01
15 3 ml, 0.078 mmol) を室温下加えて60℃まで昇温したのち3時間攪拌した。水を加えたのち酢酸エチルにより1回抽出し、有機層を水で二回洗浄した。無水硫酸マグネシウムにより乾燥した後、減圧下溶媒を留去した。その反応混合物を10%塩酸/メタノール (20 ml) に溶解させ、50%(w/w) パラジウム/炭素 (10 mg) を加え、水素雰囲気下2日間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて弱アルカリ性にした後、酢酸エチルにより抽出し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で二回洗
20 浄した。無水硫酸マグネシウムにより乾燥した後、減圧下溶媒を留去した。分取TL Cにより精製し表題化合物6.5 mg (15%) をアモルファスとして得た。

高速液体クロマトグラフィー/質量分析

m/z 559.4 (M+H)

保持時間 : 2.84 分

25

実施例 10

N- [(1-フェニル-4- { 3- [3- (1, 3-ジオキソ-1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル) プロポキシ] フェニル } ピペリジン-4-イ

ル) メチル] -N' - (4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2, 6-ジイソプロピルフェニル) ウレアの合成

N- { [1-フェニル-4- (3-ヒドロキシフェニル) ピペリジン-4-イル] メチル} -N' - (4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2, 6-ジイソプロ
 5 ピルフェニル) ウレア (1.82 g, 2.96 mmol) と炭酸カリウム (1.23 g, 8.88 mmol)
) のジメチルホルムアミド (DMF, 100 ml) 懸濁液を室温下30分間攪拌した後、N
 - (3-プロモプロピル) フタルイミド (1.19 g, 4.44 mmol) を加えて60℃まで昇
 温したのち4時間攪拌した。さらにN- (3-プロモプロピル) フタルイミド (793
 mg, 2.96 mmol) を室温下加えて70℃まで昇温したのち4時間攪拌した。水を加えた
 10 のち酢酸エチルにより1回抽出し、有機層を水で二回洗浄した。無水硫酸マグネシ
 ウムにより乾燥した後、減圧下溶媒を留去した。シリカゲルクロマトグラフィーに
 より精製し表題化合物2.76 gをアモルファスとして得た。

¹H-NMR δ (DMSO-d₆) : 1.03 (12H, d, J = 6.39), 1.45 (9H, s), 1.87-2.10 (6H,
 m), 2.94-3.03 (4H, m), 3.30-3.32 (2H, brd), 3.77 (2H, t, J = 6.60), 5.67 (
 15 1H, brd), 6.68-6.73 (3H, m), 6.87-6.97 (3H, m), 7.13-7.25 (6H, m), 7.79-7.
 86 (4H, m), 9.09 (1H, s).

実施例 11-1

N- { (1-フェニル-4- {3- [3- (2, 2, 2-トリフルオロエチル) カ
 20 ルボニルアミノプロポキシ] フェニル} ピペリジン-4-イル) メチル} -N' -
 (4-アミノ-2, 6-ジイソプロピルフェニル) ウレアの合成

N- [(1-フェニル-4- {3- [3- (1, 3-ジオキソ-1, 3-ジヒド
 ロー2H-イソインドール-2-イル) プロポキシ] フェニル} ピペリジン-4-
 イル) メチル] -N' - (4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2, 6-ジイソ
 25 プロピルフェニル) ウレア (2.76 g, 3.50 mmol) を30%メチルアミン/エタノール
 溶液 (50 ml) に溶解させ、室温下一晩攪拌した。減圧下溶媒を留去した後、反応
 混合物 (250 mg, 0.380 mmol) を分け取りその反応混合物をジメチルホルムアミド
 (DMF, 10 ml) に溶解させた。3, 3, 3-トリフルオロプロピオン酸 (34.6 mg, 0

- .270 mmol)、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)-カルボジイミ
ド塩酸塩 (WSC, 31.0 mg, 0.162 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和
物 (HOBt, 22.0 mg, 0.162 mmol)、トリエチルアミン (0.045 ml, 0.324 mmol)
のジメチルホルムアミド (DMF, 10 ml) 溶液を室温下一晩攪拌した。水を加えたの
5 ち酢酸エチルにより抽出し、有機層を水で二回、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で
一回洗浄した。無水硫酸マグネシウムにより乾燥した後、減圧下溶媒を留去した。
分取TLCにより精製し精製物 (179mg, 61%) をアモルファスとして得た。精製物を1
0%塩酸/メタノール溶液に溶解し、一晩攪拌した。溶液を濃縮し、クロロホルム-
酢酸エチルより晶析し、表題化合物の塩酸塩143 mgを白色結晶として得た。
- 10 融点: 197-198 °C

実施例 11-2

- N-({1-フェニル-4-[3-(3-シクロプロピルカルボニルアミノプロポ
キシ)フェニル]ピペリジン-4-イル}メチル)-N'-(4-アミノ-2, 6
15 -ジイソプロピルフェニル)ウレアの合成

実施例 11-1 と同様にして表題化合物の塩酸塩を合成した。

融点: 197-199°C

実施例 12-1

- 20 N-{[1-(3-メトキシフェニル)-4-(3-メトキシフェニル)ピペリジ
ン-4-イル]メチル}-N'-(4-アミノ-2, 6-ジイソプロピルフェニル
)ウレアの合成

- (a) N-{[1-(3-メトキシフェニル)-4-(3-メトキシフェニル)ピ
ペリジン-4-イル]メチル}-N'-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-
25 2, 6-ジイソプロピルフェニル)ウレアの合成

4-ヒドロキシ-2-(2-ヒドロキシエチル)-2-(3-メトキシフェニル)
)ブタンニトリル (70 mg, 0.195 mmol) アセトニトリル (6 ml) 溶液に無水トリフ
ルオロメタンスルホン酸 (0.11 ml, 0.626 mmol) およびトリエチルアミン (0.080

- ml, 0.626 mmol) を $-30\sim-20^{\circ}\text{C}$ 下順次加えそのまま15分間攪拌した。 $-30\sim-20^{\circ}\text{C}$ 下m-アニシジン (0.043 ml, 0.387 mmol) およびトリエチルアミン (0.066 ml, 0.387 mmol) を加えて室温までゆっくり昇温し2時間攪拌した。水を加えて反応を終了した後、エーテルにより抽出し、有機層を水で2回洗浄した。無水硫酸マグネシウムにより乾燥したのち、減圧留去した。水素化リチウムアルミニウム (24 mg, 0.639 mmol) のテトラヒドロフラン (THF, 5 ml) 懸濁液に氷冷下濃硫酸 (0.018 ml, 0.639 mmol) を加え室温まで昇温し30分間攪拌した。ついで反応混合物のTHF (1 ml) 溶液を室温下加え3時間攪拌した。室温下ゆっくりアンモニア水を加え反応を終了した後、セライトろ過した。反応溶液を留去した後、テトラヒドロフラン (THF, 6 ml) に溶解し、tert-ブチル 3, 5-ジイソプロピル-4-({[4-ニトロフェニル] オキシ} カルボニル) アミノ) フェニルカルバメート (93 mg, 0.204 mmol) を室温下加えて一晩攪拌した。水を加えて反応を終了した後、酢酸エチルにより抽出し、有機層を0.1N 水酸化ナトリウム水溶液で3回洗浄した。硫酸マグネシウムにより乾燥したのち、減圧留去した。分取TLCにより精製し表題化合物50.1 mgをアモルファスとして得た。

高速液体クロマトグラフィー／質量分析

m/z 645.4 (M+H)

保持時間 : 3.99 分

- (b) N- { [1- (3-メトキシフェニル) -4- (3-メトキシフェニル) ピペリジン-4-イル] メチル} -N' - (4-アミノ-2, 6-ジイソプロピルフェニル) ウレアの合成

- N- { [1- (3-メトキシフェニル) -4- (3-メトキシフェニル) ピペリジン-4-イル] メチル} -N' - (4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2, 6-ジイソプロピルフェニル) ウレア (50.6 mg, 0.0785 mmol) を10% 塩酸／メタノール (10 ml) に溶解し、一晩攪拌した。溶液を濃縮し、酢酸エチルより晶析し、表題化合物の塩酸塩31.8 mgを白色結晶として得た。

融点 : $194\sim195^{\circ}\text{C}$

実施例 12-1 と同様にして以下の化合物を合成した。

実施例 12-2

N- { [1- (3-メチルフェニル) -4- (3-メトキシフェニル) ピペリジン
-4-イル] メチル} -N' - (4-アミノ-2, 6-ジイソプロピルフェニル)

5 ウレアの合成

融点 : 204-205 °C

実施例 12-3

N- { [1- (3-フルオロフェニル) -4- (3-メトキシフェニル) ピペリジ
ン-4-イル] メチル} -N' - (4-アミノ-2, 6-ジイソプロピルフェニル)

10) ウレアの合成

融点 : 182-183 °C

実施例 12-4

N- { [1- (3-トリフルオロメチルフェニル) -4- (3-メトキシフェニル)
) ピペリジン-4-イル] メチル} -N' - (4-アミノ-2, 6-ジイソプロピ

15 ルフェニル) ウレアの合成

融点 : 184-185 °C

実施例 12-5

N- { [1- (2, 5-ジメトキシフェニル) -4- (3-メトキシフェニル) ピ
ペリジン-4-イル] メチル} -N' - (4-アミノ-2, 6-ジイソプロピルフ

20 エニル) ウレアの合成

融点 : 210-212 °C

実施例 12-6

N- { [1- (4-フルオロフェニル) -4- (3-メトキシフェニル) ピペリジ
ン-4-イル] メチル} -N' - (4-アミノ-2, 6-ジイソプロピルフェニル)

25) ウレアの合成

融点 : 200-201 °C

実施例 12-7

N- { [1- (2-メトキシフェニル) -4- (3-メトキシフェニル) ピペリジ

ン-4-イル] メチル} -N' - (3-アミノ-2, 6-ジイソプロピルフェニル)
) ウレアの合成

融点: 200-201 °C

実施例 12-8

- 5 N- { [1- (2-メトキシフェニル) -4- (3-トリフルオロメチルフェニル)
) ピペリジン-4-イル] メチル} -N' - (4-アミノ-2, 6-ジイソプロピ
ルフェニル) ウレアの合成

融点: 199-200 °C

実施例 12-9

- 10 N- { [1- (2-メトキシフェニル) -4- フェニルピペリジン-4-イル] メ
チル} -N' - (4-アミノ-2, 6-ジイソプロピルフェニル) ウレアの合成

融点: 209-210 °C

実施例 12-10

- 15 N- { [1- (2-メトキシフェニル) -4- (3-フルオロフェニル) ピペリジ
ン-4-イル] メチル} -N' - (4-アミノ-2, 6-ジイソプロピルフェニル
) ウレアの合成

融点: 214-215 °C

実施例 12-11

- 20 N- { [1- (2-メトキシフェニル) -4- (3-ベンジルオキシフェニル) ピ
ペリジン-4-イル] メチル} -N' - (4-アミノ-2, 6-ジイソプロピルフ
ェニル) ウレアの合成

融点: mp 198-200 °C

実施例 12-12

- 25 N- { [1- (2-メトキシフェニル) -4- (2-メトキシフェニル) ピペリジ
ン-4-イル] メチル} -N' - (4-アミノ-2, 6-ジイソプロピルフェニル
) ウレアの合成

融点: 114-116 °C

実施例 12-13

N- { [1- (2-メトキシフェニル) -4- (4-メトキシフェニル) ピペリジン-4-イル] メチル} -N' - (4-アミノ-2, 6-ジイソプロピルフェニル) ウレアの合成

融点: 207-209

5 実施例 12-14

N- { [1- (5-クロロ-2-メトキシフェニル) -4- (3-メトキシフェニル) ピペリジン-4-イル] メチル} -N' - (4-アミノ-2, 6-ジイソプロピルフェニル) ウレアの合成

融点: 202-203°C

10 実施例 12-15

N- { [1- (5-メチル-2-メトキシフェニル) -4- (3-メトキシフェニル) ピペリジン-4-イル] メチル} -N' - (4-アミノ-2, 6-ジイソプロピルフェニル) ウレアの合成

融点: 216-217°C

15

実施例 13

N- { [1- (3-ピリジル) -4- (3-メトキシフェニル) ピペリジン-4-イル] メチル} -N' - (4-アミノ-2, 6-ジイソプロピルフェニル) ウレアの合成

20 参考例 2-2、実施例 6、実施例 7 と同様にして表題化合物の塩酸塩を合成した。

融点: 184-185 °C

実施例 14

25 参考例 7、実施例 13 と同様にして以下の化合物を合成した。

実施例 14-1

N- { [1- (4-ピリジル) -4- (3-メトキシフェニル) ピペリジン-4-イル] メチル} -N' - (4-アミノ-2, 6-ジイソプロピルフェニル) ウレア

の合成

融点：197-198°C

実施例 14-2

N- { [1- (2-ピリジル) -4- (3-メトキシフェニル) ピペリジン-4-
5 イル] メチル} -N' - (4-アミノ-2, 6-ジイソプロピルフェニル) ウレア
の合成

融点：197-198°C

実施例 15-1

10 N- { [1- (2-メトキシフェニル) -4- (3-ヒドロキシフェニル) ピペリ
ジン-4-イル] メチル} -N' - (4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2,
6-ジイソプロピルフェニル) ウレアの合成

N- { [1- (2-メトキシフェニル) -4- (3-ベンジルオキシフェニル)
ピペリジン-4-イル] メチル} -N' - (4-tert-ブトキシカルボニルアミノ
15 -2, 6-ジイソプロピルフェニル) ウレア (405 mg, 0.562 mmol) とパラジウム
／炭素 (40 mg) のメタノール (20 ml) 懸濁液を水素雰囲気下室温で6時間攪拌し
た。セライトろ過したのち溶媒を減圧留去し、シリカゲルクロマトグラフィーによ
り精製して表題化合物293 mgをアモルファスとして得た。

高速液体クロマトグラフィー／質量分析

20 m/z 631.7 (M+H)

保持時間：3.12 分

実施例 15-2

N- { [1- (2-ヒドロキシフェニル) -4- (3-メトキシフェニル) ピペリ
25 ジン-4-イル] メチル} -N' - (4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2,
6-ジイソプロピルフェニル) ウレアの合成

実施例 15-1 と同様にして、表題化合物を合成した。

高速液体クロマトグラフィー／質量分析

m/z 721.3 (M+H)

保持時間 : 4.15 分

実施例 15-3

- 5 tert-ブチル (4-{ [({ [1-(3-ヒドロキシピリジン-2-イル)-4-(3-メトキシフェニル) ピペリジン-4-イル] メチル } アミノ) カルボニル] アミノ }-3, 5-ジイソプロピル) カルバメート

実施例 15-1 と同様にして表題化合物を合成した。

高速液体クロマトグラフィー/質量分析

- 10 m/z 632.5 (M+H)

保持時間 : 3.15 分

実施例 16-1

- 15 N- { [1-(2-メトキシフェニル) -4-(3-ブトキシフェニル) ピペリジン-4-イル] メチル } -N' - (4-アミノ-2, 6-ジイソプロピルフェニル) ウレアの合成

- N- { [1-(2-メトキシフェニル) -4-(3-ヒドロキシフェニル) ピペリジン-4-イル] メチル } -N' - (4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2, 6-ジイソプロピルフェニル) ウレア (50 mg, 0.0793 mmol) と炭酸セシウム (20 32.9 mg, 0.238 mmol) のジメチルホルムアミド (DMF, 10 ml) 溶液に 1-ヨードブタン (0.014 ml, 0.119 mmol) を室温下加えて 50 °C まで昇温したのち 3 時間攪拌した。更に、炭酸カリウム (87.0 mg, 0.63 mmol) と 1-ヨードブタン (0.028 ml, 0.238 mmol) を加えたのち 3 時間攪拌した。水を加えて反応を終了した後、酢酸エチルにより抽出し、有機層を水で 2 回洗浄した。無水硫酸マグネシウムにより乾燥した後、減圧下溶媒を留去した。反応混合物を 4N 塩酸/ジオキサン (5 ml) に溶解させ室温下一晩攪拌した。減圧下溶媒を留去したのち、酢酸エチルより晶析し表題化合物の塩酸塩 35.2 mg を白色結晶として得た。

融点 : 192-193°C

実施例 16-2

N- { [1- (2-ブトキシフェニル) -4- (3-メトキシフェニル) ピペリジン-4-イル] メチル} -N' - (4-アミノ-2, 6-ジイソプロピルフェニル

5) ウレア

実施例 16-1 と同様にして表題化合物の塩酸塩を合成した。

融点 : 193-194°C

実施例 16-3

10 N- (4-アミノ-2, 6-ジイソプロピルフェニル) -N' - { [1- (3-メトキシピリジン-2-イル) -4- (3-メトキシフェニル) ピペリジン-4-イル] メチル} ウレア

実施例 16-1 と同様にして表題化合物の塩酸塩を合成した。

融点 : 188-189°C

15

実施例 16-4

N- (4-アミノ-2, 6-ジイソプロピルフェニル) -N' - { [1- [(3-ブ
ロポキシピリジン-2-イル) -4- (3-メトキシフェニル) ピペリジン-4-
イル] メチル] ウレア

20 実施例 16-1 と同様にして表題化合物の塩酸塩を合成した。

融点 : 186-188°C

実施例 16-5

25 N- (4-アミノ-2, 6-ジイソプロピルフェニル) -N' - { [1- [(3-is
o-ブロポキシピリジン-2-イル) -4- (3-メトキシフェニル) ピペリジン
-4-イル] メチル] ウレア

実施例 16-1 と同様にして表題化合物の塩酸塩を合成した。

融点 : 190-191°C

実施例 16-6

N-(4-アミノ-2, 6-ジイソプロピルフェニル)-N'-{[1-[3-(2, 2-トリフルオロエトキシ)ピリジン-2-イル]ピペリジン-4-イル]

5 メチル}ウレア

実施例 16-1 と同様にして表題化合物の塩酸塩を合成した。

融点：189-191°C

実施例 16-7

10 N-(4-アミノ-2, 6-ジイソプロピルフェニル)-N'-{[1-[3-(2-メトキシエトキシ)ピリジン-2-イル]-4-(3-メトキシフェニル)ピペリジン-4-イル]メチル}ウレア

実施例 16-1 と同様にして表題化合物の塩酸塩を合成した。

融点：196-197°C

15

実施例 16-8

N-(4-アミノ-2, 6-ジイソプロピルフェニル)-N'-{[1-[3-(2-エトキシエトキシ)ピリジン-2-イル]-4-(3-メトキシフェニル)ピペリジン-4-イル]メチル}ウレア

20 実施例 16-1 と同様にして表題化合物の塩酸塩を合成した。

融点：197-198°C

実施例 16-9

N-(4-アミノ-2, 6-ジイソプロピルフェニル)-N'-{[1-[3-(2-フェノキシエトキシ)ピリジン-2-イル]-4-(3-メトキシフェニル)ピペリジン-4-イル]メチル}ウレア

25

実施例 16-1 と同様にして表題化合物の塩酸塩を合成した。

融点：190-191°C

実施例 16-10

N- (4-アミノ-2, 6-ジイソプロピルフェニル) -N' - ({ 4- (3-メトキシフェニル) -1- [3- (3-メトキシプロポキシ) ピリジン-2-イル] ピ
 5 ペリジン-4-イル} メチル) ウレア

実施例 16-1 と同様にして表題化合物の塩酸塩を合成した。

融点 : 174-175°C

実施例 17

10 N- { [1- (2-ベンジルオキシフェニル) -4- (3-メトキシフェニル) ピ
 ペリジン-4-イル] メチル} -N' - (4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-
 2, 6-ジイソプロピルフェニル) ウレアの合成

水素化リチウムアルミニウム (52.0 mg, 1.39 mmol) の エーテル (20 ml) 懸濁
 液に 1- (2-ベンジルオキシフェニル) -4- (3-メトキシフェニル) ピペ
 15 リジン-4-カルボニトリル (184 mg, 0.462 mmol) のエーテル (15 ml) 溶液を
 室温下加えた後、3時間加熱還流した。室温下ゆっくりアンモニア水を加え反応を
 終了した後、セライトろ過した。反応溶液を留去した後、テトラヒドロフラン (TH
 F, 10 ml) に溶解し tert-ブチル 3, 5-ジイソプロピル-4- ({ [(4-ニ
 トロフェニル) オキシ] カルボニル} アミノ) フェニルカルバメート (196 mg, 0.
 20 426 mmol) を室温下加えた3時間攪拌した後、飽和炭酸カリウム水溶液を加えて反
 応を終了した後、酢酸エチルにより抽出し、有機層を飽和炭酸カリウム水溶液で4
 回洗浄した。無水硫酸マグネシウムにより乾燥したのち、減圧留去し、シリカゲル
 クロマトグラフィーにより精製した。表題化合物246 mgをアモルファスとして得た
 。

25 ¹H-NMR δ (DMSO-d₆) : 1.02 (12H, d, J = 6.60), 1.98-2.07 (4H, m), 2.94-2.99 (4
 H, m), 3.16 (2H, brdm), 3.76 (3H, s), 5.09 (2H, s), 5.63 (1H, brd.), 6.84-7.
 45 (17H, m), 9.09 (1H, brd.).

実施例 18-1

N- ({ 1- [2- (3-ヒドロキシプロポキシ) フェニル] - 4- (3-メトキシフェニル) ピペリジン-4-イル} メチル) -N'- (4-アミノ-2, 6-ジイソプロピルフェニル) ウレアの合成

- 5 N- { [1- (2-ヒドロキシフェニル) - 4- (3-メトキシフェニル) ピペリジン-4-イル] メチル} -N'- (4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2, 6-ジイソプロピルフェニル) ウレア (30 mg, 0.0476 mmol) と炭酸カリウム (33 mg, 0.238 mmol) のジメチルホルムアミド (DMF, 10 ml) 溶液に 3-ブロモプロピル アセテート (34 mg, 0.190 mmol) を室温下加えて 55 °C まで昇温したのち 5
10 時間攪拌した。水を加えて反応を終了した後、酢酸エチルにより抽出し、有機層を水で二回洗浄した。無水硫酸マグネシウムにより乾燥した後、減圧下溶媒を留去した。反応混合物をメタノール (5 ml) / 水 (1 ml) に溶解させ炭酸カリウム (80 mg, 0.579 mmol) を室温下加えそのまま 3 時間攪拌した。水を加えて反応を終了した後、酢酸エチルにより抽出し、有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液で 2 回、飽和炭
15 酸水素ナトリウム水溶液で 1 回洗浄した。無水硫酸マグネシウムにより乾燥した後、減圧下溶媒を留去した。反応混合物を 4N 塩酸 / ジオキサン (5 ml) に溶解し一晩攪拌した。溶媒を留去した後、酢酸エチルから晶析し、表題化合物の塩酸塩 14.3 mg を白色結晶として得た。

融点 : 188-189°C

20

実施例 18-2

N- ({ 1- (2-メトキシフェニル) - 4- [3- (3-ヒドロキシプロポキシ) フェニル] ピペリジン-4-イル} メチル) -N'- (4-アミノ-2, 6-ジイソプロピルフェニル) ウレアの合成

- 25 実施例 18-1 と同様にして表題化合物を得た。

融点 : 203-205°C

実施例 18-3

N- (4-アミノ-2, 6-ジイソプロピルフェニル) -N' -{ [1- [3- (2-ヒドロキシエトキシ) ピリジン-2-イル] -4- (3-メトキシフェニル) ピペリジン-4-イル] メチル}ウレア

実施例 18-1 と同様にして表題化合物の塩酸塩を合成した。

5 融点 : 174-176°C

実施例 19

tert-ブチル (4-{ [({ [1- [3- (ベンジルオキシ) ピリジン-2-イル] -4- (3-メトキシフェニル) ピペリジン-4-イル] メチル} アミノ) カルボ
10 ニル] アミノ}-3, 5-ジイソプロピルフェニル) カルバメート

参考例 2、実施例 6-1 と同様にして表題化合物を合成した。

高速液体クロマトグラフィー/質量分析

m/z 722.4 (M+H)

保持時間 : 3.57 分

15

実施例 20-1

N- (4-アミノ-2, 6-ジイソプロピルフェニル) -N' -{ [1- (3-ヒドロキシピリジン-2-イル) -4- (3-メトキシフェニル) ピペリジン-4-イル] メチル}ウレア

20 tert-ブチル (4-{ [({ [1- (3-ヒドロキシピリジン-2-イル) -4- (3-メトキシフェニル) ピペリジン-4-イル] メチル} アミノ) カルボニル] アミノ}-3, 5-ジイソプロピルフェニル) カルバメート (6.80 mg, 0.0108 mmol) を 4N 塩酸のジオキサン (5 ml) に溶解し、一晚攪拌した。溶液を濃縮し、酢酸エチルより晶析し、表題化合物の塩酸塩を 5.60 mg 白色結晶として得た。

25 融点 : 199-201°C

実施例 20-2

N- (4-アミノ-2, 6-ジイソプロピルフェニル) -N' -{ [1- [(3-ベ

ンジルオキシ) ピリジン-2-イル] -4- (3-メトキシフェニル) ピペリジン-4-イル] メチル} ウレア

実施例 20-1 と同様にして表題化合物の塩酸塩を合成した。

融点：171-172°C

5

以上の実施例、参考例の項に保持時間を記載した高速液体クロマトグラフィー分析の実施条件は以下の通りである。

カラム：オクタデシル基化学結合型シリカ (ODS)、孔径 5 μ m、粒径 12 nm、カラム長 50 mm、カラム内径 4.6 mm (商品名 YMC CombiScreen ODS-A (S-5 μ m, 12nm) 50x4.6mm (株式会社ワイエムシィ))

流速：3.5ml/min

測定波長：220nm

移動層：A液；0.05%トリフルオロ酢酸水溶液

B液；0.035%トリフルオロ酢酸アセトニトリル溶液

15 タイムプログラム：

ステップ	時間 (分)	A液：B液
1	0.0 - 0.5	90：10
2	0.5 - 4.2	90：10 → 1：99
3	4.2 - 4.4	1：99 → 99：1

20

前記式 (1) に該当する本発明の化合物として、以上の実施例に記載された化合物のほかに以下の化合物を挙げることができる。

N- (4-アミノ-2, 6-ジイソプロピルフェニル) -N' - { [1- [2- (2-メトキシエトキシ) フェニル] -2- (3-メトキシフェニル) ピペリジン-2-イル] メチル} ウレア

N- (4-アミノ-2, 6-ジイソプロピルフェニル) -N' - { [1- [2- (2-メトキシエトキシ) フェニル] -3- (3-メトキシフェニル) ピペリジン-3-イル] メチル} ウレア

N- { [(4-アミノ-2, 6-ジイソプロピルフェニル) アミノ] カルボニル}
 -1- [2- (2-メトキシエトキシ) フェニル] -4- (3-メトキシフェニル)
) ピペリジン-4-カルボキサミド

5 N- (4-アミノ-2, 6-ジイソプロピルフェニル) -N' - { [1- [2- (2-メトキシエトキシ) フェニル] -4- (3-メトキシフェニル) -2, 6-ジメチルピペリジン-4-イル] メチル} ウレア

N- (4-アミノ-2, 6-ジイソプロピルフェニル) -N' - { [1- [2- (2-メトキシエトキシ) フェニル] -4- (3-メトキシフェニル) -2, 6-ジオキソピペリジン-4-イル] メチル} ウレア

10

試験例

本発明化合物のACAT阻害活性の評価は以下の方法で実施される。

1. ヒト結腸腺癌由来Caco-2細胞を用いたACAT阻害活性の測定

15 Caco-2細胞を用いたACAT活性の測定は文献 (J. Lipid. Research, 28, 1057-1066, 1987, Jpn. J. Pharmacol., 68, 191-199, 1995) に準じた方法で、放射活性体の [1-³H] オレイン酸を基質として、生成したラベル化コレステロールオリエイトの放射活性より酵素活性を算出した。得られた結果を表1に示す。

表1

20

被験化合物 (実施例No.)	ACAT阻害率 (%) 化合物濃度 500nM
11-1	57
12-2	59
12-3	63

25

2. ラット腹腔内由来マクロファージにおけるACAT阻害活性の測定

ラット腹腔内由来マクロファージは文献 (Biochimica et Biophysica Acta, 1126, 73-80, 1992) に記載の方法に従って調製した。ACAT活性は、上記文献 (Biochimica et Biophysica Acta, 1126, 73-80, 1992) に記載された方法に準じた方法で、放射活性体の $[9, 10-^3\text{H}]$ オレイン酸と文献 (Biochimica et Biophysica Acta, 1213, 127-134, 1994) に記載の方法に従って再構成したリポソーム中に含まれる外因性のコレステロールを用いて生成したラベル化コレステリルオリエイトの放射活性により酵素活性を算出した。得られた結果を表2に示す。

10 表 2

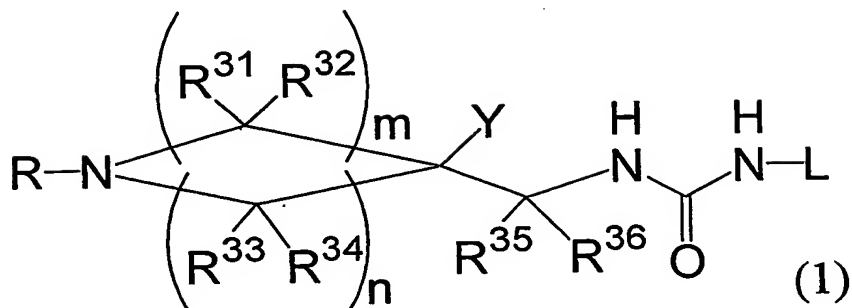
被験化合物 ACAT阻害率 (%)	
(実施例No.)	化合物濃度 500nM
15 11-1	99
12-2	99
12-3	99

20 産業上の利用可能性

本発明のピペリジン誘導体またはその酸付加塩はヒト結腸腺癌由来Caco-2細胞およびラット腹腔内由来マクロファージにおいてACAT活性を強力に阻害する。従って、血中脂質低下剤としてのみならず、動脈硬化それ自体、あるいは動脈硬化に関連する諸疾患、例えば、脳梗塞、脳血栓、一過性脳溢血、狭心症、心筋梗塞、末梢性血栓及び閉塞等の予防、治療に有用である。

請求の範囲

1. 式(1) :



[式中、mおよびnはそれぞれ0～4の整数を表し、 $m+n=4$ である。]

5 Lはシクロアルキル基、置換シクロアルキル基、芳香族基、または置換芳香族基を表す。

Yはアリール基または置換アリール基を表す。

Rは、水素原子、アルキル基、置換アルキル基、アルケニル基、置換アルケニル基、アルキニル基、置換アルキニル基、シクロアルキル基、置換シクロアルキル基、芳香族基、置換芳香族基、または式： $-C(=O)R^2$ (R^2 は、アルキル基、置換アルキル基、アルケニル基、置換アルケニル基、アルキニル基、置換アルキニル基、シクロアルキル基、置換シクロアルキル基、芳香族基、または置換芳香族基を表す。) で表される基を表す。

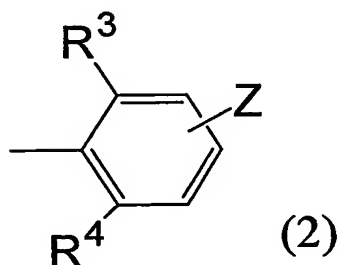
15 R^{31} 、 R^{32} 、 R^{33} 、および R^{34} は、同一または異なって、複数ある場合にはそれぞれ独立して、水素原子、アルキル基、置換アルキル基、水酸基、アルコキシ基、アラルキルオキシ基を表すか、 R^{31} と R^{32} 、または R^{33} と R^{34} のいずれかまたは両方が一緒になってオキソ基を表す。

20 R^{35} および R^{36} は、同一または異なって、複数ある場合にはそれぞれ独立して、水素原子、アルキル基、または置換アルキル基を表すか、 R^{35} と R^{36} が一緒になってオキソ基を表す。) で表される化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの薬学的に許容される塩。

2. Yがフェニル基または置換フェニル基である、請求項1記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの薬学的に許容される塩。

3. Lが置換フェニル基である、請求項2記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの薬学的に許容される塩。

4. Lが式(2)：



5 [式中、R³ およびR⁴ はそれぞれ独立して置換もしくは無置換の低級アルキル基を表す。

Zは水素原子、水酸基、低級アルキルスルホンアミド基、低級アルコキシカルボニルアミノ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、またはジ低級アルキルアミノ基を表す。]

10 で表される基である、請求項3記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの薬学的に許容される塩。

5. Rが芳香族基または置換芳香族基である、請求項4記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの薬学的に許容される塩。

6. Rが置換フェニル基である、請求項5記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの薬学的に許容される塩。

7. Yが置換されたフェニル基または置換されたピリジル基であって、該フェニル基またはピリジル基の置換基が、1または複数、同一または異なって、水酸基または式：-O-E-A {式中、Oは酸素原子を表し、Eは不飽和結合を含んでいてもよい炭素原子数1～8の2価の炭化水素基を表し、Aは、水素原子、水酸基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、ハロゲン原子、シアノ基、トリフルオロメチル基、アラルキルオキシ基、アリールオキシ基、低級アルコキシ基、低級アルカノイルオキシ基、低級アルキルチオ基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基、アルキル置換もしくは無置換のベンゼンスルホニルオキシ基、低級アルカノイルアミノ基、低級アルコキシ

- カルボニルアミノ基、低級アルキルスルホンアミド基、フタルイミド基、シクロアルキル基、アリール基、置換アリール基、ヘテロアリール基、置換ヘテロアリール基を表すか、または式： $-NR^6R^7$ (R^6 および R^7 は互いに独立して、水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基置換低級アルキル基、シクロアルキル基、
- 5 低級アルコキシカルボニル基、ヘテロアリールメチル基、もしくはアラルキル基を表すか、または R^6 および R^7 が互いに結合して、それらが結合する窒素原子とともに、環中にさらに $-NR^8-$ (R^8 は水素原子、低級アルキル基、フェニル基、低級アルコキシカルボニル基、またはベンジル基を表す。) を1個、または酸素原子1個を含んでもよい、環を構成する炭素原子数が3から8個の飽和環状アミノ基
- 10 を表す。) 、式： $-C(=O)NR^6R^7$ (R^6 および R^7 は前記と同じ意味を表す。) 、または式： $-NHC(=O)R^9$ (R^9 はアルキル基、置換アルキル基、シクロアルキル基、または置換シクロアルキル基を表す。) で表される基を表す。 } で表される基である、請求項6記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの薬学的に許容される塩。
- 15 8. Y上の式： $-O-E-A$ で表される置換基の少なくとも一つに於いて、Eが炭素原子数1~4のアルキレン基である、請求項7記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの薬学的に許容される塩。
9. Y上の式： $-O-E-A$ で表される置換基の少なくとも一つに於いて、Aが水素原子もしくは水酸基である、請求項8記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの薬学的に許容される塩。
- 20 10. Zが水素原子もしくはアミノ基である、請求項9記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの薬学的に許容される塩。
11. R^3 および R^4 がそれぞれ独立して無置換の低級アルキル基である、請求項10記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの薬学的に許容される塩。
- 25 12. Rが置換されたフェニル基または置換されたピリジル基であって、該フェニル基またはピリジル基の置換基が、1または複数、同一または異なって、水酸基または式： $-O-E-A$ {式中、Oは酸素原子を表し、Eは不飽和結合を含んで

いてもよい炭素原子数1～8の2価の炭化水素基を表し、Aは、水素原子、水酸基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、ハロゲン原子、シアノ基、トリフルオロメチル基、アラルキルオキシ基、アリールオキシ基、低級アルコキシ基、低級アルカノイルオキシ基、低級アルキルチオ基、
5 低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基、アルキル置換もしくは無置換のベンゼンスルホニルオキシ基、低級アルカノイルアミノ基、低級アルコキシカルボニルアミノ基、低級アルキルスルホンアミド基、フタルイミド基、シクロアルキル基、アリール基、置換アリール基、ヘテロアリール基、置換ヘテロアリール基、または式： $-NR^6R^7$ (R^6 および R^7 は互いに独立して、水素原子、低
10 級アルキル基、低級アルコキシ基置換低級アルキル基、シクロアルキル基、低級アルコキシカルボニル基、ヘテロアリールメチル基、もしくはアラルキル基を表すか、または R^6 および R^7 が互いに結合して、それらが結合する窒素原子とともに、環中にさらに $-NR^8-$ (R^8 は水素原子、低級アルキル基、フェニル基、低級アルコキシカルボニル基、またはベンジル基を表す。) を1個、または酸素原子1個
15 を含んでもよい、環を構成する炭素原子数が3から8個の飽和環状アミノ基を表す。) もしくは式： $-C(=O)NR^6R^7$ (R^6 および R^7 は前記と同じ意味を表す。) で表される基を表す。} で表される基である、請求項11記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの薬学的に許容される塩。

13. R上の式： $-O-E-A$ で表される置換基の少なくとも一つに於いて、
20 Eが炭素原子数1～4のアルキレン基である、請求項12記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの薬学的に許容される塩。

14. R上の式： $-O-E-A$ で表される置換基の少なくとも一つに於いて、Aが水素原子、水酸基、低級アルコキシ基、低級アルカノイルオキシ基、低級アルカノイルアミノ基、低級アルコキシカルボニルアミノ基、または式： $-NR^6R^7$
25 もしくは式： $-C(=O)NR^6R^7$ で表される基である、請求項13記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの薬学的に許容される塩。

15. R上の式： $-O-E-A$ で表される置換基の少なくとも一つに於いて、Aが水素原子、水酸基、低級アルコキシ基、または式： $-NR^6R^7$ (R^6 および

R^7 はそれぞれ独立して水素原子もしくは低級アルキル基を表す) で表される基である、請求項14記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの薬学的に許容される塩。

16. R^3 および R^4 がイソプロピル基である、請求項15記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの薬学的に許容される塩。

17. m が2であり、 n が2であり、 R^{31} 、 R^{32} 、 R^{33} 、 R^{34} 、 R^{35} 、および R^{36} が全て水素原子である、請求項1から16のいずれかに記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの薬学的に許容される塩。

18. 請求項1から17のいずれか一項に記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの薬学的に許容される塩を有効成分として含有する医薬。

19. 請求項1から17のいずれか一項に記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの薬学的に許容される塩を有効成分として含有するアシルCoA : コレステロールアシルトランスフェラーゼ (ACAT) 阻害剤。

20. 請求項1から17のいずれか一項に記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの薬学的に許容される塩を有効成分として含有する高脂血症または動脈硬化治療剤。

21. 治療を必要とする患者に、請求項1から17のいずれか一項に記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの薬学的に許容される塩の有効量を投与することからなる、高脂血症または動脈硬化の治療方法。

22. 請求項1から17のいずれか一項に記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの薬学的に許容される塩の、高脂血症または動脈硬化治療剤の製造のための使用。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/JP03/05124

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ C07D211/26, 401/04, 401/12, A61K31/451, 31/4545, 31/454,
A61P3/06, 9/10, 43/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ C07D211/26, 401/04, 401/12, A61K31/451, 31/4545, 31/454,
A61P3/06, 9/10, 43/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

REGISTRY (STN), CAPLUS (STN), CAOLD (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	WO 02/083134 A1 (PHARMACOPEDIA, INC.), 24 October, 2002 (24.10.02), Full text & US 2003/013720 A1	1-3, 17, 18
A	EP 790240 A1 (TANABE SEIYAKU CO., LTD.), 20 August, 1997 (20.08.97), & JP 10-195037 A & US 5849732 A & CA 2197364 A & CN 1165815 A & KR 97061872 A & MX 9701253 A1 & SG 44166 A1	1-20, 22
A	EP 432442 A1 (WARNER-LAMBERT CO.), 19 June, 1991 (19.06.91), & JP 3-246257 A & CA 2029338 A & AU 9065780 A1 & NO 9004801 A & ZA 9008851 A & CN 1051553 A	1-20, 22

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"I" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
03 July, 2003 (03.07.03)

Date of mailing of the international search report
15 July, 2003 (15.07.03)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/JP03/05124

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 21
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claim 21 pertains to method for treatment of the human body by therapy.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07D211/26, 401/04, 401/12,
A61K31/451, 31/4545, 31/454, A61P3/06, 9/10, 43/00

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07D211/26, 401/04, 401/12,
A61K31/451, 31/4545, 31/454, A61P3/06, 9/10, 43/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

REGISTRY (STN), CAPLUS (STN), CAOLD (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
PX	WO 02/083134 A1 (PHARMACOPEIA, INC.) 2002. 10. 24 全文参照 & US 2003/013720 A1	1-3, 17, 18
A	EP 790240 A1 (TANABE SEIYAKU CO., LTD.) 1997. 08. 20 & JP 10-195037 A & US 5849732 A & CA 2197364 A & CN 1165815 A & KR 97061872 A & MX 9701253 A1 & SG 44166 A1	1-20, 22

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

03. 07. 03

国際調査報告の発送日

15.07.03

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

中木 亜希

4 P

9282

電話番号 03-3581-1101 内線 3492

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	EP 432442 A1 (WARNER-LAMBERT COMPANY) 1991. 06. 19 & JP 3-246257 A & CA 2029338 A & AU 9065780 A1 & NO 9004801 A & ZA 9008851 A & CN 1051553 A	1-20, 22

第Ⅰ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項(PCT17条(2)(a))の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 21 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
つまり、
請求の範囲21は、治療による人体の処置方法に関するものである。
2. ☐ 請求の範囲 は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅱ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。